

**Die Harnsäureausscheidung im
Sputum in Bezug auf die
Plasmakonzentration bei Gesunden
unter besonderer Berücksichtigung
von Gichtpatienten**

Erwin Bonner

1962

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

**Die Harnsäureausscheidung im
Sputum in Bezug auf die
Plasmakonzentration bei Gesunden
unter besonderer Berücksichtigung
von Gichtpatienten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erwin Bonner
aus Hülzweiler/Saar

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. N. ZÖLLNER
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juni 1962



vorgelegt von
Erwin Bonner
aus Hildesheim

München 1962

1. Teil: Die Methode

Einleitung der Unterrichtsmethode

1) Spielzeit

2) Plakat

Die Merkmale der Unterrichtsmethode

1) Ziel und Zwecksetzung der Methode

2) Die Aufgabenstellung und die Festlegung der Ziele

3) Die Methode

4) Die Methode

5) Die Methode

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

2. Teil: Die Unterrichtsmethode

1) Die Methode ist die Darstellung der Methode

2) Die Methode ist die Darstellung der Methode

3) Die Methode ist die Darstellung der Methode

4) Die Methode ist die Darstellung der Methode

5) Die Methode ist die Darstellung der Methode

6) Die Methode ist die Darstellung der Methode

7) Die Methode ist die Darstellung der Methode

8) Die Methode ist die Darstellung der Methode

9) Die Methode ist die Darstellung der Methode

10) Die Methode ist die Darstellung der Methode

11) Die Methode ist die Darstellung der Methode

12) Die Methode ist die Darstellung der Methode

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
 1. Teil: DIE METHODE	
I. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	7
1) Speichel	7
2) Plasma	8
II. Die Methode der quantitativen Harnsäurebestimmung	8
1) Kurzer geschichtlicher Rückblick	8
2) Die spektrophotometrische Bestimmung der Harnsäure nach Zöllner	9
a) Die Analyse	9
b) Prinzip der Methode und mathematische Ableitung der Harnsäureberechnung	11
 2. Teil: DIE HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG IM SPEICHEL	
I. Kurzer Einblick in die Pathogenese der Gicht	15
II. Sekretion der Harnsäure durch die Speicheldrüsen	16
III. Geschlechtsunterschied	17
IV. Die Konstante	17
V. Abhängigkeitsverhältnis	23
1) Untersuchungen	23
2) Kritische Auswertung	25
VI. HS-Ausscheidung im Sputum bei Gesunden und Gichtpatienten	29
1) Nicht-Gichtiker	29
2) Gichtpatienten	35
3) Kritische Beurteilung	39
VII. Zusammenfassung	45
VIII. Literaturverzeichnis	46

Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. TEIL

DIE METHODE

GEWINNUNG DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

Speichel

Wir forderten unsere Versuchspersonen auf, den Speichel nicht unterzuschlucken, sondern im Munde zusammenfliessen zu lassen. Durch den natürlichen Vorgang des Ausspuckens sammelten wir das Sputum in 25 ccm Zylindergläser. Dabei wurde ein starkes Aushusten vermieden, um nach Möglichkeit reinen Speichel zu gewinnen und keine Mischung des Sputums mit Bronchialsekret oder Bronchialschleim herbeizuführen. Hier liegt die grosse Gefahr der Untersuchung. Hängt sie doch von der Mitarbeit und Bereitwilligkeit der Versuchspersonen bzw. der Patienten ab. Um diese Fehlerquelle möglichst auszuschalten, liessen wir die betreffenden Personen 3 Portionen sammeln und errechneten nachträglich aus den einzelnen Untersuchungen das arithmetische Mittel. In den weitaus meisten Fällen zeugten die einzeln gewerteten Ergebnisse von der bereitwilligen Mitarbeit der Versuchspersonen. Für den Analysengang benötigten wir 2,5 ccm Speichel. Das ergibt mit einem Kontrollversuch eine Mindestsputummenge von 4,5 bis 5 ccm. In 3 Portionen gerechnet bedeutet das, dass pro Tag der Untersuchung etwa 10 bis 15 ccm Speichel erforderlich waren. Es ist klar, dass die Sammelzeit je nach Speichelfluss variierte. Aus diesem Grunde haben wir uns nicht so sehr auf eine bestimmte Zeit festgelegt, als vielmehr auf die zur Analyse nötige Speichelmenge. Die benötigte Zeit haben wir gestoppt und auf die Zeiteinheit (1 Min.) umgerechnet. Zum Beispiel: Sammelzeit 10 Min., Sputummenge 5,5 ccm; ergab 0,55 ccm/min. Der letzte Wert ist von grosser Bedeutung für die Errechnung der ausgeschiedenen Menge an Harnsäure. Diese ist das Produkt aus Speichelkonzentration und ausgeschiedener Speichelmenge in der Zeiteinheit. Zum Beispiel: Speichelmenge pro Minute 0,55 ccm/min., Speichelkonzentration 4 mg%; $0,55 \times 4 = 22,0$ γ/min.; der Betreffende scheidet also 22,0 γ/min. aus. Das gesammelte Sputum wurde mit 3 Tropfen Oktylalkohol versetzt, um die leidige Schaumbildung zu beheben, die ja unweigerlich beim Spucken auftritt und nicht zu vermeiden ist. Sonst wäre die Volumenbestimmung durch die mehr oder weniger hochgradige Schaumbildung ungenau gewesen. Dadurch hätte letztlich auch die errechnete Ausscheidungs- menge grosse Differenzen gezeigt. Wir stellten nämlich fest, dass die Volumina nach Ausschalten des gebildeten Schaumes bis zu 2 ccm höher waren. Auch die Konzentration war nach Beseitigung des Schaumes stärker, manchmal sogar bis zu 1 mg %. Der Speichel wurde sodann zentrifugiert, um eventuell vorhandene Speisereste oder zähflüssigen Schleim zu eruieren.

Plasma

Das Blut wurde mit Hilfe einer Injektion in die Cubitalvenen entnommen und anschliessend zentrifugiert. Aus dem Plasma wurde die Harnsäurekonzentration bestimmt.

Besondere Diätvorschriften wurde unseren Versuchspersonen nicht erteilt. Sie konnten ihre Ernährungsgewohnheiten beibehalten. Für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials war kein nüchterer Zustand der zu Untersuchenden erforderlich.

DIE METHODEN DER QUANTITATIVEN HARNSÄUREBESTIMMUNG

Kurzer geschichtlicher Rückblick

Bei allen plötzlich auftretenden Gichtanfällen und bei chronischen Gichtkranken tritt eine Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blutplasma auf; eine Hyperuricämie. Seit dem Wollaston im Jahre 1797 den ursächlichen Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Harnsäure im Blut und dem Auftreten der Gicht erkannt hatte, ist die Harnsäure zum Mittelpunkt der Gichtforschung geworden.

Grosse Schwierigkeiten bereitete jedoch eine exakte quantitative Bestimmung des Harnsäuregehaltes. Sie ist eine der schwierigsten Probleme in der klinischen Chemie gewesen. Die alten Methoden beruhen auf dem Reduktions-Oxydations-Mechanismus; und zwar auf der Reduktion von Phosphorwolframsäure zu einem blauen Farbstoff - colorimetrische Methode von O.Folin (5) - oder von Ferricyanid - titrimetrische Methode von Bröchner-Mortensen (2) -. Diese Untersuchungen sind jedoch nicht sehr genau, da bei der Entfernung von Eiweiss jeweils verschiedene Mengen von Harnsäure im Niederschlag festgehalten werden. Auch die Spezifität dieser Methode lässt viele Wünsche offen, weil verschiedene Substanzen im Harn und Blut - vor allem im Vollblut (z.B. Erythionin) - mit den zum Nachweis verwendeten Stoffen reagieren. Mit Hilfe einer Silberfüllung hat man zwar versucht, die Harnsäure vor ihrer colorimetrischen Bestimmung zu isolieren und dadurch die Spezifität zu erhöhen. Aber auch dieses Verfahren berücksichtigt den Harnsäureverlust durch die Eiweissfällung ebensowenig wie die Methode des enzymatischen Abbaues der Harnsäure durch Uricase in einem Teil der Probe, und die Berechnung des Harnsäuregehaltes aus der Differenz der Farbintensitäten zwischen je einem Ansatz mit und ohne Uricase (W.D. Block und N.C. Geib 1).

Als Kalckar im Jahre 1947 die Harnsäure unter Verwendung von Uricase spektrophotometrisch bestimmt hatte, arbeitete Praetorius, ein Pharmakologe, 1949 eine Methode von technisch leichter Durchführung und ausserordentlicher Genauigkeit für klinische Zwecke aus. Neben diesen Vorteilen war sie auch im Gegensatz zu früheren Methoden durchaus spezifisch (Lous und Sylvest 8). Für experimentelle Zwecke kommt deshalb nur die Methode von Praetorius und Poulsen 10) in Frage, bei der dem verdünnten Serum Uricase zugesetzt und die Ab-

nahme der Extinktion von ultraviolettem Licht gemessen wird. (Im Plasma liegt die Harnsäure vorwiegend als Urat vor, die Ergebnisse der Bestimmung werden aber als Harnsäure gerechnet).

Die spektrophotometrische Bestimmung der Harnsäure nach Zöllner

Auf diesem Prinzip beruhen die in unserer Klinik vorgenommenen Untersuchungen. Wir haben dabei eine Modifikation nach Zöllner verwandt.

Als Lösungen standen uns das zu untersuchende Serum und Sputum, Glyzinpuffer und gelöste Uricase zur Verfügung.

Die für die Analyse verwendete Pufferlösung von $\frac{2}{3}$ mol pro Liter wird im Kühlschrank aufbewahrt. Um eine Verunreinigung durch Bakterien zu vermeiden, ist ein Chloroformzusatz nötig. Für die Herstellung von 0,5 l der Vorratslösung löst man 25 g kristallinisches Glyzin in etwa 200 ml CO_2 -freiem Wasser auf. Nach Hinzufügen von 110 ml N/1 NaOH wird mit Wasser auf 500 ml aufgefüllt. Das Maximum der enzymatischen Wirksamkeit liegt bei einem pH-Wert von 9,3. Die Geschwindigkeit der Harnsäurespaltung ist nicht vom pH abhängig, sondern wächst mit der Harnsäure- und Enzymkonzentration.

Die Uricase, die für spektrophotometrische Bestimmungen der Harnsäure gedacht ist, muss eine hinreichende Wirksamkeit und Haltbarkeit besitzen. Daneben muss die Eigenextinktion gegenüber der Extinktionsabnahme, die bei der Analyse eintritt, niedrig sein.

Die Analyse

Ein Analysengang verläuft wie folgt:

Die im Kühlschrank aufbewahrte Glyzinpufferlösung in einer Konzentration von $\frac{2}{3}$ mol pro Liter wird zunächst auf ihren pH-Wert geprüft und eventuell einjustiert. Diese Kontrolle führen wir mit einem Beckmann'schen pH-Meter durch. Die Eichung dieser Apparatur erfolgt mit einer bekannten pH-Lösung. Anschließend wird der Glyzinpuffer mit Aqua destillata 1 : 10 verdünnt und dadurch die Konzentration von $\frac{2}{3}$ auf $\frac{1}{15}$ mol pro Liter vermindert.

Das zentrifugierte Serum wird mit verdünntem Puffer weiterhin auf 1 : 25 verdünnt. Wir benutzen dabei 25 ml Kolben, in die wir mit einer 1 ml Pipette die entsprechende Menge Serum hineinbringen und dann bis zum Eichstrich mit verdünnter Glyzinpufferlösung auffüllen. Bei Sputumuntersuchungen wird das gewonnene Material ebenfalls zentrifugiert, um eventuell vorhandene Speisereste abzusondieren, die bei der Analyse störend wirken. Hier wählten wir jedoch eine Verdünnung von 2 : 25.

Bei diesen Arbeitsgang darf der Kolben weder geschüttelt noch stark bewegt werden, da sonst eine Schaumbildung entsteht, die bei der exakten quantitativen Auffüllung mit verdünnter Glyzinpufferlösung störend wirkt. Auch bei Sputumuntersuchungen ist darauf zu achten, wenn auch die Schaum- bzw. Blasenbildung nicht derart stark ist. Nach Auffüllung des Kolbens muss kräftig vermischt werden.

Die in Ampullen gelieferte Uricase wird mit 0,25 ml verdünntem Puffer gelöst. - Dauer etwa 15 Minuten. - Für die Analyse bevorzugen wir eine Arbeitsverdünnung von 1 : 100 ml. (Z.B. 0,09 ml Uricase auf 9 ml verdünnter Pufferlösung).

Zur spektrophotometrischen Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms füllen wir in ein Reagenzglas mittels Pipetten 3 ml verdünnter Glyzinpufferlösung, in das andere 2 ml verdünnter Pufferlösung und 1 ml Uricase.

Die Harnsäure wird durch die Uricase enzymatisch gespalten. Um diese Spaltung spektrophotometrisch sichtbar zu machen, füllen wir in ein Reagenzglas 2 ml des zu untersuchenden verdünnten Serums und 1 ml Uricase; in das andere 2 ml des gleichen Serums und 1 ml Glyzinpuffer. Dabei haben wir volumetrisch in beiden Reagenzgläsern die gleiche Menge. Diese Anordnung kann für mehrere Untersuchungen beliebig fortgesetzt werden. Anstelle von Serum kann auch Sputum oder eine andere Körperflüssigkeit verwandt werden. Durch den Zusatz von Uricase versucht man den Stoffwechselmechanismus der niederen Lebewesen zu imitieren, die die schwer lösliche Substanz Harnsäure mit Hilfe dieses Fermentes zum leichter löslichen Allantoin oxydieren. Diese Uricolyse im eigentlichen Sinne des Wortes kommt im menschlichen Stoffwechselgeschehen nicht zustande. Denn im Verlaufe der Entwicklungsgeschichte ging beim Menschen und den Primaten dieses Enzym verloren.

Der Übersicht wegen sei hier ein schematischer Versuch angezeigt.

- 1) 1 : 10 verdünnter Puffer (Lösung III)
- 2) Serum mit verdünntem Puffer auf 1 : 25 verdünnt (Lösung I)
- 3) Uricase mit 0,25 ml verdünnter Pufferlösung. Arbeitsverdünnung 1 : 100 (Lösung II)

Zum Versuch:

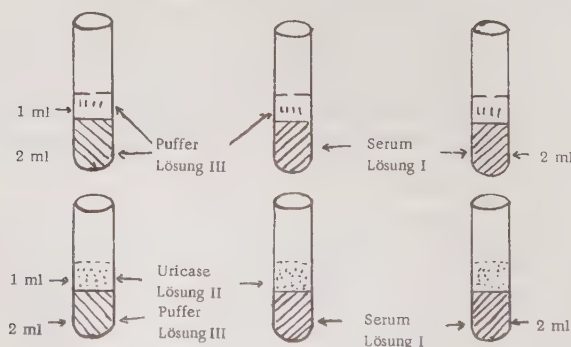
2 Teile I und 1 Teil II

2 Teile I und 1 Teil III

2 Teile III und 1 Teil II

2 Teile III und 1 Teil III = 3 Teile III

Die Teile entsprechen je 1 ml.



Die Reagenzgläser werden kräftig geschüttelt, um eine möglichst gute Mischung der einzelnen Lösungen zu erhalten. Die Einwirkungsdauer der Uricase beträgt 1/2 bis 1 Stunde. In dieser Zeit wird die Harnsäure durch das Ferment enzymatisch gespalten.

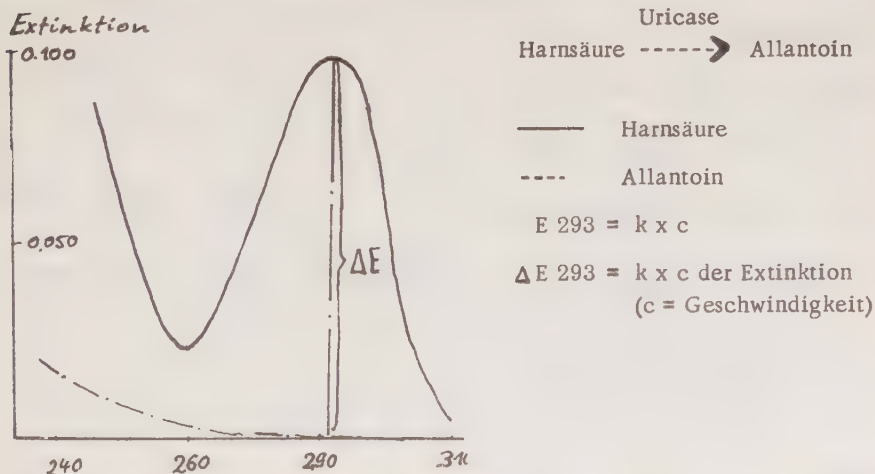
Nach diesem Zeitpunkt erfolgt der zweite analytische Arbeitsgang; nämlich die spektrophotometrische Bestimmung der Harnsäure.

Der Inhalt der Reagenzgläser wird in Messküvetten umgefüllt. Es sind dies Quarzkammern mit einem Lichtweg von 10 mm und einer Standardgrösse von 10 x 10 x 50 mm. Man bevorzugt Küvetten aus Quarz für Messungen im ultravioletten Bereich des Spektrums. "Bei Wellenlängen von 290 bis 295 m μ können aber auch ohne weiteres Glasküvetten benutzt werden, da die durch das Glas verursachte Absorption in diesem Bereich mässig ist. Bei einer Wellenlänge von 293 übersteigt die Extinktion einer Glasküvette die einer Quarzkammer um 0,400 nicht" (Praetorius 9). Die spektrophotometrischen Werte werden mathematisch ausgewertet.

Prinzip der Methode

Das Prinzip der Methode basiert auf folgender Grundlage: Harnsäure hat im ultravioletten Wellenbereich von 293 m μ ein charakteristisches Absorptionsmaximum. Diese Absorption verschwindet aber durch die Einwirkung der Uricase auf die Harnsäure vollständig. Die totale Abnahme der Extinktion ist der Harnsäurekonzentration proportional; und zwar hat die enzymatische Spaltung von 1 Mikrogramm pro ml eine Extinktionsabnahme von $\Delta E = 0,075$ bei einer Wellenlänge von 293 m μ und einer Schichtdicke von 10 mm zur Folge.

Da wir in einer Küvette die volle Absorption der Harnsäure und in der anderen die Absorption ohne die durch Uricase gesplattene Harnsäure erhalten, können wir aus der entstehenden Differenz die Harnsäurekonzentration mathematisch ermitteln. Eine schematische Darstellung soll zum besseren Verständnis hier angeführt werden:



Die Extinktion E ist demnach bei einer Wellenlänge von 293 m μ proportional der Geschwindigkeit der Extinktion c und einem konstanten Faktor k. Dieser Faktor k bezieht sich auf die enzymatische Spaltung von 1 Mikrogramm Harnsäure pro ml, deren Extinktionsabnahme von $\Delta E = 0,0745$ bei einer Wellenlänge von 293 m μ und einer Schichtdicke von 10 mm beträgt.

Die Differenz der Extinktion ΔE im Serum, das mit Uricase versetzt wurde, ist demnach kleiner um die Harnsäurekonzentration, grösser jedoch um die Uricasekonzentration. Daraus ergibt sich:

$$\Delta E_{HS} = \text{Ablesung Serumextinktion} \\ + \text{Ablesung Uricaseextinktion}$$

Die mathematische Berechnung der HS-Konzentration beruht auf folgender Basis:

$$HS(\gamma/ml) = \frac{\Delta E}{0,075} \quad \text{im Photometer}$$

$$HS(\gamma/ml) = \frac{\Delta E}{0,075} \cdot \frac{3}{2} \quad \text{vor Uricasezusatz}$$

$$HS(\gamma/ml) = \frac{\Delta E}{0,075} \cdot \frac{3}{2} \cdot 25 \quad \text{im Serum}$$

$$HS(\gamma/ml) = \frac{E}{0,001} \cdot \frac{1}{2} \gamma/ml$$

$$\hat{=} \Delta E_{HS} \cdot \frac{1000}{2} \cdot \frac{100}{1000} \quad (\text{mg}\%)$$

$$HS \quad (\text{mg}\%) = \Delta E_{HS} \cdot \frac{1000}{10} \cdot \frac{1}{2}$$

Zum Beispiel:

$$\Delta E_{\text{uricase}} \quad 0,009 \quad \Delta E_{HS} \quad 0,055$$

$$\Delta E_{HS} = \text{Ables. Serum} + \text{Ables. Uricase}$$

$$\Delta E_{HS} = 0,055 + 0,009 = 0,064$$

$$HS = 0,064 \cdot \frac{1000}{10} \cdot \frac{1}{2}$$

$$HS = \frac{64}{10} \cdot \frac{1}{2} = 3,2 \text{ mg}\%$$

Eine Vereinfachung der methodischen Berechnung stellt folgende Gleichung dar:

$$HS = \frac{\Delta E_{HS} \cdot 100}{2}$$

Da wir bei Sputumuntersuchungen die Verdünnung im Kolben nicht 1 : 25 sondern 2 : 25 wählen, liegt es auf der Hand, dass die mathematische Berechnung eine kleine Änderung erfahren muss.

Die gesamte Gleichung wird, da es sich um die doppelte Menge des Untersuchungsmaterials handelt, durch 2 dividiert. Daraus folgt:

$$HS \text{ (mg\%)} = \frac{\Delta E_{HS} \cdot \frac{1000}{10} \cdot \frac{1}{2}}{2}$$

$$HS \text{ (mg\%)} = \Delta E_{HS} \cdot \frac{1000}{10} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2}$$

$$HS \text{ (mg\%)} = \Delta E_{HS} \cdot \frac{1000}{10} \cdot \frac{1}{4}$$

Dadurch erhält die vereinfachte Gleichung ebenfalls eine Änderung:

$$HS \text{ (mg\%)} = \frac{\Delta E_{HS} \cdot 100}{2} = \frac{\Delta E_{HS} \cdot 100}{2 \cdot 2}$$

$$HS \text{ (mg\%)} = \frac{\Delta E_{HS} \cdot 100}{4}$$

Zum Beispiel:

$$\Delta E_{\text{uricase}} \quad 0,012 \qquad \Delta E_{\text{HS-sputum}} \quad 0,20$$

$$\Delta E_{HS} = \Delta E_{\text{uricase}} + \Delta E_{\text{sputum}}$$

$$\Delta E_{HS} = 0,012 + 0,20 = 0,212$$

$$HS \text{ (mg\%)} = \Delta E_{HS} \cdot \frac{1000}{10} \cdot \frac{1}{4}$$

$$HS \text{ (mg\%)} = 0,212 \cdot \frac{1000}{10} \cdot \frac{1}{4} = 5,3 \text{ mg\%}$$

Vereinfachung:

$$HS = \frac{\Delta E_{HS}}{4} \cdot 100 = \frac{0,212}{4} \cdot 100$$

$$HS = 5,3 \text{ mg\%}$$

Mit dieser modifizierten Methode nach Zöllner wurden unsere gesamten Ergebnisse photometrisch gewonnen und mathematisch ausgewertet.

2. TEIL

DIE HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG IM SPEICHEL

KURZER EINBLICK IN DIE PATHOGENESE DER GICHT

Die Gicht ist eine der klassischen medizinischen Krankheiten und war bereits im Altertum bekannt. Sie ist in Zeiten der Not äusserst selten. In den Nachkriegsjahren war sie in Deutschland fast unbekannt. Erst im Zuge des sogenannten "Wirtschaftswunders" trat sie wieder häufiger auf. Heinrich Brugsch (3) hat entsprechende Beobachtungen gemacht. Auch Drube und Reinwein (4) berichten, dass sie in den ersten Nachkriegsjahren keine Gichtfälle in der Kieler Klinik beobachtet haben. Später sei die Zahl jedoch immer grösser geworden. Auf Grund dieser Tatsachen besteht die weitverbreitete Annahme, dass die Gicht eine sterbende Krankheit sei. Knut Bröchner und Mortensen widerlegen diese Behauptung und schreiben: "Eine sterbende Krankheit für die Ärzte, aber gewiss nicht bei den einzelnen Patienten". Sie ist eine Krankheit der "Schlemmer" und Trinker. Daraus resultiert das geringe Vorkommen in den Nachkriegsjahren. Eine Erklärung dafür ist die Lebensweise. "Es ist nämlich in den meisten Fällen ziemlich sicher, dass die Ernährungsfaktoren bei der klinischen Manifestation der Gicht eine wesentliche Rolle spielt (Zöllner 19)."

Auf Grund der Beobachtungen von J. H. Talbott (15), Smyth, Cottermann und Freyberg (13), Wilson, Collins und Mason (17) kann die Gicht heute als klinische Manifestation der familiären Hyperuricämie betrachtet werden - eines erblichen Stoffwechseldefektes -. Diese Erblichkeit wurde bereits von Hippokrates und Galen beschrieben. Die Häufigkeit einer entsprechenden Familienanamnese schwankt zwischen 10 und 80% (Zöllner 19). Warum die Gicht bei vielen Hyperuricämikern nicht manifest wird, hängt sicherlich wieder ursächlich mit der Lebensweise zusammen.

Was ist die Ursache und das Wesen der Gicht? "Die Ablagerung von Uraten in bestimmten Geweben auf Grund einer Erhöhung der Harnsäurekonzentration in den Körpersäften und der damit verbundenen Vermehrung des Harnsäuregehaltes des Körpers ist die Ursache der Gicht. Bei der familiären Hyperuricämie ist die Ursache der Gicht unbekannt, und man spricht bei ihrem Auftreten von primärer Gicht. Bei einigen anderen Krankheiten mit Vermehrung des Harnsäuregehaltes (Nieren- und Blutkrankheiten) kann eine sekundäre Gicht entstehen" (Zöllner 19).

Die wichtigste und bedeutendste Körperflüssigkeit ist zweifellos das Blut. Daher ist es nicht verwunderlich, dass man die Harnsäure zunächst im Blut auf ihre Konzentration untersucht hat. Die Angaben über die Plasmawerte sind jedoch bis heute sehr schwankend. Das mag zum Teil an methodischen Ungenauigkeiten

bei der Untersuchung liegen, zum Teil aber auch an der geringen Zahl der bisher untersuchten Fälle. Hauge und Harvarld (6) geben als Mittelwerte für Männer 5,1 mg%, für Frauen 4 mg% an. Diese Untersuchungen wurden nach der Methode von Praetorius durchgeführt. Amerikanische Autoren haben etwas höhere Werte gefunden: Smyth (12), Sandberg, Cartwright und Wintrobe (11). Die Gicht aber manifestiert sich wesentlich später als die Harnsäurevermehrung im Plasma. Diese Tatsache zeigt, wie lange es dauert, bis genügend Harnsäure für die Manifestation der Krankheit retiniert ist. "Man kann demnach schematisch sagen, dass nur die Krankheiten mit hohem Harnsäuregehalt zur Gicht führen, bei denen die Harnsäurevermehrung jahrelang fortbestehen kann" (Zöllner 19). In den meisten Fällen von primärer Gicht wirken mehrere Faktoren zusammen, die die Harnsäure im Körper zu pathogenen Mengen anhäufen: Vermehrung der exogenen Harnsäurevorläufer durch Wohlleben und Fleischgenuss. Vermehrung endogener Harnsäure begünstigt ebenfalls die Ausbildung der Gicht. "Auf Grund von Erfahrungen mit anderen Stoffwechseldefekten darf man annehmen, dass der grundlegende Defekt bei der familiären Hyperuricämie und damit bei der Gicht nur einen bestimmten Vorgang im Stoffwechselgeschehen betrifft, aber die Krankheit kommt meist erst unter der Einwirkung zusätzlicher Manifestationsursachen zustande (Zöllner 19)."

Vielfältig sind die Theorien und Hypothesen über die Pathogenese der Gicht; angefangen von der Vorstellung der vermehrten Harnsäurebildung über den gestörten Harnsäureabbau bis zur mangelhaften Harnsäureausscheidung. Letztere, nämlich die Einschränkung der Harnsäureausscheidung, vor allem die gestörte renale Ausscheidung, stellt offensichtlich eine der einfachsten Möglichkeiten für die Pathogenese der Gicht dar; zumal die renale Ausscheidung beim Menschen der quantitativ wichtigste Weg für die Elimination des Stoffwechselproduktes Harnsäure ist. Während ein Teil der Autoren sich der Meinung Tannhauser's (16) anschliesst, der die Gicht als die funktionelle Schwäche der Epithelien der Nierentubuli ansieht, die zur vermehrten Rückresorption führt, behaupten andere, dass die Krankheit auf einer Einschränkung der tubulären Harnsäuresekretion beruhe.

Im Rahmen dieser Arbeit soll jedoch keine kritische Betrachtung dieses gesamten Fragenkomplexes versucht werden, sondern lediglich das Verhältnis zwischen Plasmaharnsäurespiegel und der quantitativen Harnsäuresekretion durch die Speicheldrüsen geprüft werden.

SEKRETION DER HARNSÄURE DURCH DIE SPEICHELDRÜSEN

Wie kommt die Harnsäure in den Speichel? Über das Blut gelangt sie in das Speichelsekret. Diesen Vorgang konnten wir durch einen einfachen, aber überzeugenden Versuch beweisen. Wir prüften zunächst den Plasmaspiegel, die Harnsäurekonzentration im Sputum und die Ausscheidungsmenge der Harnsäure von zwei Versuchspersonen und verabreichten darauf jeweils 2 g Aspirin. Nach einer

Stunde nahmen wir die gleichen Untersuchungen vor. Dabei stellte sich heraus, dass der Harnsäurespiegel des Blutplasmas bei P von 3,8 mg% auf 4,9 mg%, bei Q von 2,9 mg% auf 3,9 mg% gestiegen war, während die durch den Speichel sezernierte Harnsäure sowohl in ihrer Konzentration (P 3,5 mg%, nach 2 g Aspirin 3,6 mg%; Q 1,1 mg% und 1,1 mg%) als auch in ihrer Ausscheidungsmenge pro Minute (P 28,5 γ /min. und 28,0 γ /min.; Q 12,1 γ /min. und 11,1 γ /min.) fast konstant geblieben ist. Die geringfügigen Unterschiede sind wahrscheinlich auf das Verhalten der Serumharnsäure während des Tagesablaufes zurückzuführen (Zachau-Christiansen 18).

Durch das Konstantbleiben der durch den Speichel ausgeschiedenen Menge ist bewiesen, dass die Erhöhung des Plasmaharnsäurespiegels eine gewisse Zeit benötigt bis die vermehrte Ausscheidung dieser Substanz im Speichel erfasst werden kann. Diese Tatsache hängt zweifellos von der Diffusionsgeschwindigkeit der einzelnen Bestandteile des Blutes ab.

GESCHLECHTSUNTERSCHIED

Bei einer weiblichen Versuchsperson stellten wir einen Plasmaharnsäurespiegel von 2,1 mg%, eine Sputumkonzentration von 0,4 mg% und eine ausgeschiedene Menge in der Zeiteinheit von 12 γ pro Minute fest. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den von Sørensen (14) angestellten Untersuchungen, der bei Frauen im Sputum eine niedrigere Konzentration gefunden hatte als bei männlichen Personen. Damit dürfte auch im Speichel ein Geschlechtsunterschied in der Harnsäurekonzentration und -ausscheidung ziemlich sicher sein. - Die unterschiedliche Konzentration der Geschlechter ist von vielen Autoren bereits für die Plasmaharnsäure bewiesen worden (Harvard 6, Smyth 12, Sandberg 11). - Sørensen (14) berichtet über Sputumkonzentrationen von 0,9 mg% bis 2,8 mg% bei Frauen. Da es sich bei unserer Versuchsperson um einen relativ niedrigen Plasmaspiegel handelt, dürfte auch die Sputumkonzentration von 0,4 mg% durchaus im Bereich der Möglichkeit liegen.

Ja gerade dieses Beispiel zeigt ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis zwischen Plasmaspiegel und Sputumkonzentration sowie Ausscheidungsmenge und wies uns den Weg für weitere Untersuchungen in dieser Richtung.

DIE KONSTANTE

HS-Konzentration oder Ausscheidungsmenge der Harnsäure?

Bevor wir uns jedoch näher mit diesem Verhältnis befassen, stellten wir die Frage: Was zeigt die grössere Konstanz; die Harnsäurekonzentration oder die Ausscheidungsmenge in der Zeiteinheit? Zur Klärung dieses Problems untersuchten wir bei zwei Personen jeweils an drei verschiedenen Tagen die Sputumkonzentration, die Harnsäureausscheidungsmenge und den Plasmaspiegel.

DIE KONSTANTE

VERSUCHSPERSON A (Alter: 24 Jahre, Geschlecht: männlich)

TABELLE A

Sammelzeit	Speichelmenge	V/min.	Speichelkonzentration	Menge/min.	Plasmakonzentration
1. P. 30 min.	6,5 ccm	0,22 ml/min.	5,8 mg%	12,76 γ/min.	3,7 mg%
2. P. 30 min.	7,0 ccm	0,23 ml/min.	5,3 mg%	12,19 γ/min.	
3. P. 30 min.	7,5 ccm	0,25 ml/min.	4,8 mg%	12,00 γ/min.	
Mittelwert		0,24 ml/min.	5,3 mg%	12,32 γ/min.	
1. P. 20 min.	6,3 ccm	0,30 ml/min.	4,5 mg%	13,50 γ/min.	
2. P. 20 min.	5,7 ccm	0,28 ml/min.	4,6 mg%	12,88 γ/min.	
3. P. 20 min.	5,5 ccm	0,27 ml/min.	4,7 mg%	12,69 γ/min.	
Mittelwert		0,28 ml/min.	4,6 mg%	13,02 γ/min.	
1. P. 15 min.	3,4 ccm	0,23 ml/min.	5,3 mg%	12,19 γ/min.	
2. P. 15 min.	3,2 ccm	0,22 ml/min.	5,6 mg%	12,32 γ/min.	
3. P. 15 min.	3,8 ccm	0,25 ml/min.	5,0 mg%	12,50 γ/min.	
Mittelwert		0,23 ml/min.	5,3 mg%	12,34 γ/min.	
Mittelwert aller Versuche		0,25 ml/min.	5,1 mg%	12,56 γ/min.	

Die Untersuchungen wurden an drei verschiedenen Tagen durchgeführt.

DIE KONSTANTE

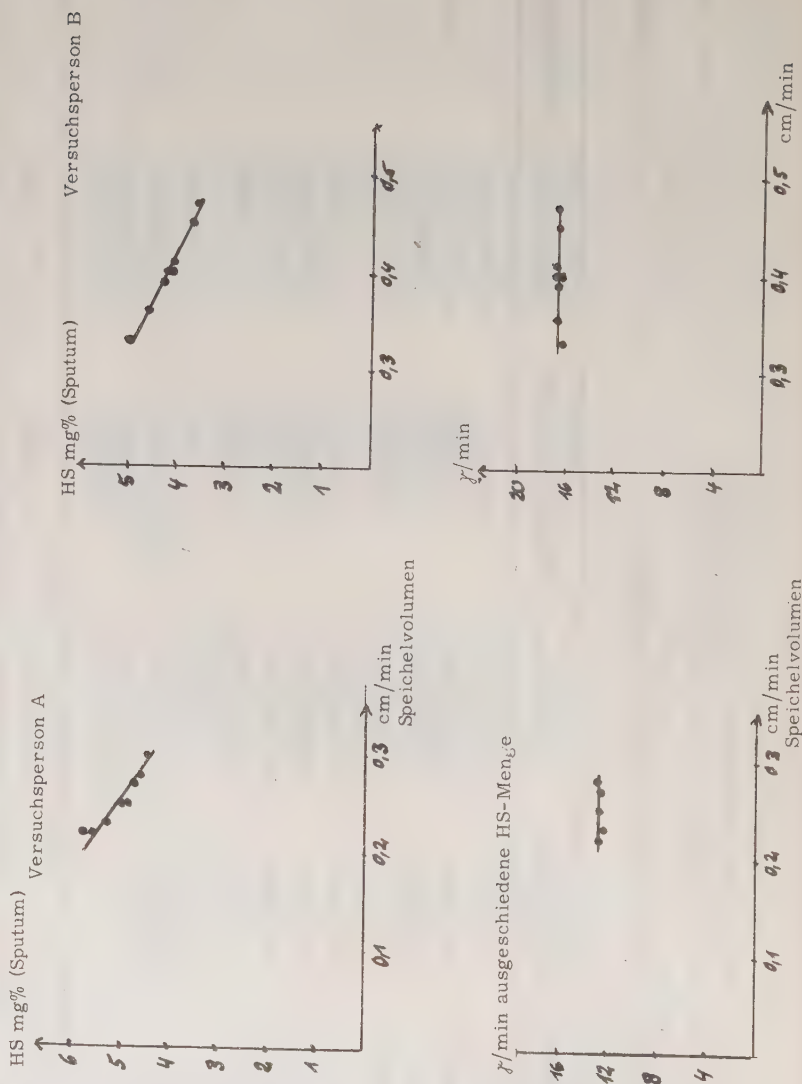
VERSUCHSPERSON B (Alter: 25 Jahre, Geschlecht: männlich)

TABELLE B

Sammelzeit	Speichelmenge	V/min.	Speichelkonzentration	Menge/min.	Plasmakonzentration
1. P. 11 min.	3,8 ccm	0,36 ml/min.	4,6 mg%	16,92 γ/min.	5,4 mg%
2. P. 15 min.	5,0 ccm	0,33 ml/min.	5,0 mg%	16,50 γ/min.	
3. P. 16 min.	6,2 ccm	0,39 ml/min.	4,3 mg%	16,77 γ/min.	
Mittelwert		0,36 ml/min.	4,6 mg%	16,73 γ/min.	
1. P. 10 min.	4,0 ccm	0,4 ml/min	4,1 mg%	16,40 γ/min.	
2. P. 10 min.	4,6 ccm	0,46 ml/min.	3,8 mg%	17,86 γ/min.	
3. P. 11 min.	4,5 ccm	0,41 ml/min.	4,1 mg%	17,22 γ/min.	
Mittelwert		0,42 ml/min.	4,0 mg%	17,16 γ/min.	
1. P. 10 min.	4,5 ccm	0,45 ml/min.	3,7 mg%	16,65 γ/min.	
2. P. 10 min.	4,0 ccm	0,40 ml/min.	4,2 mg%	16,80 γ/min.	
3. P. 10 min.	4,7 ccm	0,47 ml/min.	3,6 mg%	16,92 γ/min.	
Mittelwert		0,44 ml/min.	3,8 mg%	16,79 γ/min.	
Mittelwert aller Versuche		0,41 ml/min.	4,1 mg%	16,89 γ/min.	

Die Untersuchungen wurden an drei verschiedenen Tagen durchgeführt.

ABBILDUNG 1
Abhängigkeit der HS-Konzentration und Ausscheidungsrate von Speichelvolumen



Diese zwei Personen mussten an den Untersuchungstagen ein gleichbleibendes Frühstück einnehmen, bestehend aus einer Tasse schwarzen Kaffees und einem Butterbrötchen. Wir sammelten den Speichel in drei Portionen und analysierten jede Portion getrennt. (Näheres im methodischen Teil: Speichelgewinnung) (Ergebnisse, siehe Tabelle A und B).

Nach Auswerten dieser Ergebnisse machten wir die überraschende Feststellung, dass die Harnsäurekonzentration sehr variabel und von dem Volumen des Speichels abhängig ist, - je höher die ausgeschiedene Speichelmenge, in der Zeiteinheit, desto geringer die Harnsäurekonzentration und je geringer die sezernierte Menge, desto höher die Harnsäurekonzentration - so dass aus diesen Untersuchungen das Produkt aus Konzentration und Speichelvolumen, nämlich die ausgeschiedene Harnsäuremenge in der Zeiteinheit als die Konstante hervorgeht.

Diese Tatsache ist nicht nur festzustellen, wenn wir die einzelnen Untersuchungstage betrachten, sondern auch dann, wenn alle drei Tage tabellarisch zusammengefasst werden. (Siehe Tabelle A und B: die mit — und --- markierten Werte). Die Harnsäurekonzentration im Plasma war an allen Tagen die gleiche.

Einen eindeutigen Beweis für die Richtigkeit dieser Behauptung dürfte wohl am sichersten die graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse liefern (Abb.1). - Die Abzisse bildet die ausgeschiedene Speichelmenge in der Zeiteinheit, während die Ordinate einmal die Harnsäurekonzentration des Sputums und einmal die Harnsäureausscheidungsmenge pro Minute darstellt. Die Werte wurden aus den Tabellen A und B entnommen. -

Wir gingen noch einen Schritt weiter und stellten bei einer anderen Person die gleichen Untersuchungen an, jedoch mit einer kleinen Variante. Die betreffende Person konnte zum Frühstück qualitativ und quantitativ das einnehmen, was ihr beliebte (Ergebnis Tabelle C).

Auch hier kommen wir zu dem Ergebnis, dass die Konzentration variiert, während die Harnsäureausscheidungsmenge den konstanteren Faktor darstellt. Betrachten wir jeden Tag einzeln, so ist auch in diesem Fall die Harnsäurekonzentration im Speichel desto geringer je mehr Speichel sezerniert wurde. Die Summe der Untersuchungsbefunde an drei Tagen ergibt in der tabellarischen Übersicht schematisch das gleiche Ergebnis wie bei den vorher beschriebenen Fällen. Die geringste Speichelkonzentration (4,4 mg%) steht der grössten sezernierten Speichelmenge (0,59 ml/min.) gegenüber. Keine hundertprozentige Übereinstimmung zeigen jedoch die grösste Speichelkonzentration (5,6 mg%) und die nach den vorhergehenden Ergebnissen postulierte kleinste Sputummenge (0,46 ml/min.).

Wie ist diese Diskrepanz zu erklären? Bei der Betrachtung der Menge der sezernierten Harnsäure stellen wir fest, dass hier etwas grössere Schwankungen vorliegen als in den beiden anderen Fällen, wenn auch diese Unterschiede minimal sind. Diese grösseren Differenzen sind auf tägliche variierende Ausscheidungs- menge zurückzuführen. - Zachau-Christiansen (18) haben festgestellt, dass die Konzentration der Serumharnsäure an den einzelnen Tagen verschieden ist. - Die

DIE KONSTANTE

VERSUCHSPERSON C (Alter: 26, Geschlecht: männlich)

TABELLE C

Sammelzeit	Speichelmenge	V/min.	Speichelkonzentration	Menge/min.	Plasmakonzentration
1. P. 11 min.	5,3 ccm	0,48 ml/min.	5,1 mg%	24,48 γ/min.	5,1 mg%
2. P. 10 min.	5,0 ccm	0,50 ml/min.	4,8 mg%	24,00 γ/min.	
3. P. 10 min.	4,6 ccm	0,46 ml/min.	5,2 mg%	23,92 γ/min.	
Mittelwert		<u>0,48 ml/min.</u>	5,0 mg%	24,13 γ/min.	
1. P. 10 min.	5,1 ccm	0,51 ml/min.	5,6 mg%	28,56 γ/min.	5,1 mg%
2. P. 10 min.	4,7 ccm	0,47 ml/min.	5,4 mg%	25,38 γ/min.	
3. P. 10 min.	5,0 ccm	0,50 ml/min.	<u>5,6 mg%</u>	27,50 γ/min.	
Mittelwert		0,49 ml/min.	5,5 mg%	27,15 γ/min.	
1. P. 10 min.	5,9 ccm	0,59 ml/min.	4,4 mg%	25,96 γ/min.	5,1 mg%
2. P. 10 min.	5,5 ccm	<u>0,55 ml/min.</u>	4,9 mg%	26,95 γ/min.	
3. P. 10 min.	5,6 ccm	0,56 ml/min.	4,8 mg%	26,88 γ/min.	
Mittelwert		0,57 ml/min.	4,7 mg%	26,59 γ/min.	
Mittelwert aller Versuche		0,52 ml/min.	0,51 mg%	25,96 γ/min.	

Die Untersuchungen wurden an drei verschiedenen Tagen durchgeführt.

Schwankungsbreite hängt sicherlich zum Teil von den Ernährungsfaktoren ab. Durch die beabsichtigte unregelmässige Frühstücksnahrung dürfte nicht nur die Schwankungsbreite in der Harnsäureausscheidung erklärt sein, sondern auch die nicht mehr hundertprozentige Übereinstimmung zwischen kleinster sezernierter Speichelmenge und grösster Harnsäurekonzentration, wenn wir alle Ergebnisse der drei Tage zusammenfassend betrachten.

Andererseits können wir im letzteren Fall auch annehmen, dass die Versuchsperson aus Versehen einen kleinen Teil des gesammelten Speichels verschluckt hat oder dass sich während der Analyse ein technischer Fehler eingeschlichen hat.

Auf Grund dieser Überlegungen können wir wohl die berechtigte Schlussfolgerung aus unseren Untersuchungsergebnissen ziehen, dass bei Menschen mit grosser Speichelsekretion die Harnsäurekonzentration geringer ist als bei solchen mit schwacher Sekretion, vorausgesetzt dass der Plasmaharnsäurespiegel in beiden Fällen gleich ist. Damit dürfte die sympathische bzw. parasympathische Reaktionslage eines Menschen von entscheidender Bedeutung für die Harnsäurekonzentration sein, da der Parasympathikus bekanntlich fördernd auf den Speichelfluss wirkt, und sein grosser Antagonist, der Sympathikus, einen umgekehrten Effekt erzielt; nämlich den Speichelfluss hemmt und so den Mund mehr oder weniger austrocknet. Die geringere Harnsäurekonzentration bei vermehrter Speichelbildung beruht auf dem einfachen physikalischen Prinzip der Verdünnung.

ABHÄNGIGKEITSVERHÄLTNIS

Nach Klärung dieser Frage richteten wir unsere Untersuchungen auf das bereits in einem früheren Kapitel angedeutete Abhängigkeitsverhältnis zwischen Plasmaharnsäurespiegel und Harnsäurekonzentration sowie deren Ausscheidungsmenge im Sputum. Zur Lösung dieses Problems mussten wir die Harnsäurekonzentration des Blutes bei gesunden Versuchspersonen künstlich erhöhen. Wir erreichten diesen Effekt durch orale Verabreichung von reiner Nukleinsäure. Die betreffenden Personen (4) nahmen vier Tage lang jeweils täglich 4 g dieser Substanz ein; und zwar in 1 g Portionen zum Frühstück, Mittagessen, Kaffee und Abendbrot. Am darauffolgenden Tag wurden dann etwa 10 ccm Nativ-Blut entnommen, der Speichel in bereits geschilderter Weise gewonnen. (Siehe meth. Teil: Speichelgewinnung). Als Grundwert gilt bei drei Personen das arithmetische Mittel aus den Untersuchungsergebnissen, über die bereits im vorhergehenden Kapitel eingehend berichtet wurde. (Siehe Tabelle A, B und C). Für die vierte Versuchsperson wurde vor weiteren Untersuchungen ebenfalls der Grundwert bestimmt:

VERSUCHSPERSON D (34 Jahre, männlich)

TABELLE D

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,69 ml/min.	3,7 mg%	25,36 γ/min.	4,4 mg%
0,59 ml/min.	5,0 mg%	29,87 γ/min.	
0,54 ml/min.	4,0 mg%	21,67 γ/min.	
0,61 ml/min.	4,3 mg%	25,63 γ/min.	

Die ermittelten Ergebnisse nach Zufuhr der Nukleinsäure sind aus der folgenden Tabelle E ersichtlich. Zwei Versuchspersonen (C und D) haben am zweiten Tag nach Einnahme von Nukleinsäure ausgesetzt, sodass für die betreffenden Tage keine Werte vorhanden sind.

TABELLE E

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
VERSUCHSPERSON A: 24 Jahre			
0,25 ml/min.	5,1 mg%	12,56 γ/min.	3,7 mg% G. W.
0,27 ml/min.	7,0 mg%	18,67 γ/min.	7,0 mg% 4 g NS+
0,24 ml/min.	8,0 mg%	19,12 γ/min.	7,1 mg% 4 g NS+
0,27 ml/min.	7,7 mg%	19,69 γ/min.	7,3 mg% 4 g NS+
0,31 ml/min.	6,8 mg%	21,08 γ/min.	6,7 mg% 4 g NS+
VERSUCHSPERSON B: 25 Jahre			
0,41 ml/min.	4,1 mg%	16,89 γ/min.	5,4 mg% G. W.
0,39 ml/min.	6,3 mg%	24,57 γ/min.	7,1 mg% 4 g NS+
0,36 ml/min.	7,2 mg%	26,28 γ/min.	7,2 mg% 4 g NS+
0,47 ml/min.	6,3 mg%	29,65 γ/min.	7,7 mg% 4 g NS+
0,55 ml/min.	6,0 mg%	32,27 γ/min.	6,9 mg% 4 g NS+
VERSUCHSPERSON C: 26 Jahre			
0,52 ml/min.	5,1 mg%	25,96 γ/min.	5,1 mg% G. W.
0,61 ml/min.	7,0 mg%	42,36 γ/min.	6,2 mg% 4 g NS+
--	--	--	-- 4 g NS+
0,49 ml/min.	6,7 mg%	32,92 γ/min.	5,7 mg% 4 g NS+
0,55 ml/min.	6,4 mg%	35,36 γ/min.	5,4 mg% 4 g NS+
VERSUCHSPERSON D: 37 Jahre			
0,61 ml/min.	4,3 mg%	25,63 γ/min.	4,4 mg% G. W.
0,94 ml/min.	3,1 mg%	29,36 γ/min.	7,4 mg% 4 g NS+
--	--	--	-- 4 g NS+
0,90 ml/min.	3,9 mg%	35,12 γ/min.	8,8 mg% 4 g NS+
0,99 ml/min.	3,7 mg%	36,91 γ/min.	8,6 mg% 4 g NS+

Kritische Beurteilung der Ergebnisse

Zur kritischen Auswertung der in Tabelle E erhobenen Befunde sei zur Ergänzung eine Übersicht angefügt, in der die Konzentrationssteigerung der Harnsäure im Plasma sowie im Sputum und die Erhöhung des Speichelflusses sowie die gesteigerte Harnsäureausscheidungsmenge in ihrem prozentualen Verhältnis gewürdigt wird. Die Grundlage für die prozentuale Berechnung bildet jeweils der Grund- und der Maximalwert, die beide aus den Untersuchungen hervorgegangen sind.

Plasmakonzentration

	Grundwert	Maximalwert nach NS-Zufuhr	Steigerung in %
V. P. A	3,7 mg%	7,3 mg%	99 %
V. P. B	5,4 mg%	7,7 mg%	43 %
V. P. C	5,1 mg%	6,2 mg%	21 %
V. P. D	4,4 mg%	8,8 mg%	100 %

Sputumkonzentration

	Grundwert	Maximalwert nach NS-Zufuhr	Steigerung in %
V. P. A	0,25 ccm/min.	0,25 ccm/min.	24 %
V. P. B	0,41 ccm/min.	0,55 ccm/min.	36 %
V. P. C	0,52 ccm/min.	0,61 ccm/min.	17 %
V. P. D	0,61 ccm/min.	0,99 ccm/min.	62 %

HS-Ausscheidungsmenge pro Minute

	Grundwert	Maximalwert nach NS-Zufuhr	Steigerung in %
V. P. A	12,7 γ /min.	21,1 γ /min.	63 %
V. P. B	16,9 γ /min.	32,3 γ /min.	91 %
V. P. C	26,0 γ /min.	42,9 γ /min.	47 %
V. P. D	25,6 γ /min.	36,9 γ /min.	40 %

Aus dieser Übersicht geht klar hervor, dass durch die Zufuhr von reiner Nukleinsäure und der dadurch bedingten vermehrten Produktion von Harnsäure im Organismus der Plasmaspiegel gestiegen ist; allerdings nicht einheitlich.

Die zweite Folgerung, die wir aus den Ergebnissen ziehen können, lautet: Durch die künstliche Erhöhung des Plasmaspiegels kam es bei vier Versuchspersonen zu einer vermehrten Harnsäuresekretion im Speichel, in drei Fällen zu einer vermehrten Harnsäurekonzentration im Sputum und in allen Fällen zu einer gesteigerten Speichelsekretion.

Damit dürfte eine Relation zwischen Plasmaspiegel und ausgeschiedener Harnsäuremenge im Sputum eindeutig bewiesen sein; d. h. je grösser die Konzentration der Harnsäure im Blut, desto höher ist die sezernierte Harnsäure im Sputum. Widersinnig erscheint im ersten Augenblick, dass eine Versuchsperson

trotz einer hundertprozentigen Erhöhung der Plasmaharnsäure keine Konzentrationssteigerung im Sputum aufweist. Die im Gegensatz zu allen anderen Versuchspersonen stark gesteigerte Speichelsekretion (62 %), zeigt die Ursache dieses Defizits. Bei unseren vorhergehenden Untersuchungen über die Konstante konnten wir ja bereits beweisen, dass die Konzentration sehr variabel ist und von der Speichelbildung abhängt; während das Produkt aus ausgeschiedener Speichelmenge und Harnsäurekonzentration, also die ausgeschiedene Harnsäuremenge in der Zeiteinheit den wahren Sachverhalt kundtut. Wir sehen daraus, dass der Organismus drei Möglichkeiten hat, die vermehrte Harnsäure auszuschcheiden:

1. Eine stärkere Konzentrierung der auszuschcheidenden Substanz.
2. Eine vermehrte Speichelbildung bei gleichbleibender Konzentration.
3. Die Kombination dieser beiden Methoden; nämlich eine stärkere Konzentrierung und gleichzeitig eine vermehrte Sekretion des Sputums.

In der Hauptsache wird der Organismus auf die letzte Möglichkeit zurückgreifen, wie es auch die Ergebnisse zeigen (A, B und C). Denn sie ist zweifellos die physiologischste, weil dadurch die Arbeit erleichtert wird und nicht eine Funktion, sei es die sezernierende oder die konzentrierende, mehr belastet oder überlastet wird. Wie ist die Differenz in der Erhöhung der Plasmakonzentration zu erklären, da doch alle Versuchspersonen die gleichen Dosen an Nukleinsäure eingenommen haben? Dieses unterschiedliche Verhalten ist ohne Zweifel auf die mehr oder weniger grosse Ausscheidungsfähigkeit der körperfremden Substanz zurückzuführen. Bekanntlich ist diese Fähigkeit individuell verschieden, wie wir es von den vielfältigen Reaktionen des Organismus auf einen "Fremdkörper" kennen. Hier dürfte die gleiche Erklärung zutreffen, wie sie von der Tuberkulose gegeben wird. Alle Menschen kommen im Verlaufe ihres Lebens mit dem Tuberkelbakterium in Berührung und werden infiziert, aber nur wenige werden tuberkulosekrank. Milieu, Disposition und vor allem die Abwehrlage des Einzelnen spielen die entscheidende Rolle für die Manifestation der Krankheit.

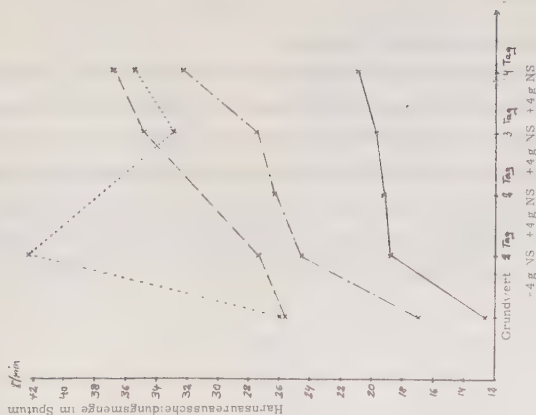
Wenden wir uns dem Studium der Tabelle E zu: Wir stellen fest, dass in allen Fällen der Anstieg der Plasmaharnsäure am ersten Tag, also 24 Stunden nach der ersten Gabe von 4 g NS, am stärksten war; bei drei Untersuchten am zweiten Tag verhältnismässig langsam höher kletterte, um dann am dritten Tag langsam abzusinken, obwohl täglich die gleiche Menge Nukleinsäure aufgenommen wurde. Lediglich Versuchsperson C machte eine Ausnahme, da in diesem Fall das Maximum am zweiten Tag erreicht und daraufhin eine langsam fallende Tendenz festzustellen war (Abb. 2a). Die Versuchsperson C gibt an, dass sie wenige Stunden nach Einnahme der ersten NS-Dosen weitaus öfters als normal hätte Wasser lassen müssen. Da die drei anderen Versuchspersonen nicht über Derartiges geklagt haben, ist anzunehmen, dass durch die reaktive Polyurie das Überangebot an Harnsäure ausgeschieden wurde, sodass man vielleicht damit die relativ niedrige Erhöhung der Plasmaharnsäure und ihr verhältnismässig schnelles Absinken erklären könnte.

Wir dürfen annehmen, dass die ersten 4 g Nukleinsäure am ersten Tage den

ABBILDUNG 2

Reaktion auf orale Zufuhr von NS (Werte aus Tabelle E)

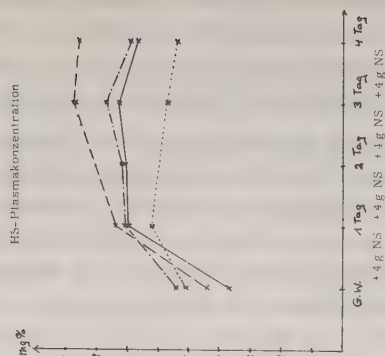
Abbildung 2b



— Versuchsperson A
 --- Versuchsperson B
 ···· Versuchsperson C
 - · - · Versuchsperson D

C + D haben jeweils am 2. Tag nach NS-Zufuhr ausgesetzt, sodass diese Werte fehlen.

Abbildung 2a



Organismus sozusagen überfallen haben und dadurch dieser hohe Anstieg der Plasmaharnsäure zu verzeichnen ist. In den nächsten 24 Stunden kam es zur Anpassung an das erhöhte Angebot an Harnsäure, sodass nur noch eine geringe Steigerung der Plasmakonzentration möglich war. Schliesslich siegte das Ausscheidungssystem über die gleichmässige Dosierung durch die mittlerweile eingetretene Adaption, und die Konzentration sank allmählich (Abb. 2a).

Wie dokumentiert sich diese Tatsache in der Harnsäureausscheidung im Speichel? In drei Fällen (A, B und D) stieg die Ausscheidungsmenge bis zum letzten Tag, obwohl der Plasmaspiegel zuletzt eine fallende Tendenz aufwies. Deshalb können wir sagen, dass der Körper durch vermehrte Ausscheidung versucht hat, den normalen Blutspiegel wieder herzustellen. Dabei ist zu beachten, dass das Absinken der Plasmaharnsäure bei A und B grösser ist als bei D nach Erreichen des Maximums. Da aber A (63 %) und B (91 %) eine weitaus grössere Steigerung der Ausscheidungsquote aufweisen als D (40 %), ist es nur natürlich, dass das Absinken des Plasmaspiegels vom Maximalwert sich dementsprechend verhält. - D: Steigerung 40 %, Absinken 0,2 mg%; A: Steigerung 63 %, Absinken 0,6 mg%; B: Steigerung 91 %, Absinken 0,8 mg%. -

Nur Versuchsperson C macht eine Ausnahme. Die Ausscheidungsmenge an Harnsäure hat bereits am ersten Tag das Maximum erreicht, - vielleicht auch am zweiten, da die Untersuchung wegen Nichterscheinen nicht durchgeführt werden konnte - fällt dann sehr stark ab, um später wieder etwas zu steigen. Ob wir dieses widersinnige Verhalten gegenüber den anderen Versuchspersonen auf die reaktive Polyurie zurückführen dürfen, ist fraglich, jedoch möglich (Abb. 2b).

Drei Versuchspersonen (A, B und C) reagieren am ersten Tag nach Einnahme der Nukleinsäure mit der stärksten Erhöhung der Harnsäureausscheidung. D dagegen zeigt am zweiten Tag die grössere Reaktion. Dieses Beispiel zeigt, dass nicht nur die Ausscheidung, sondern auch die Reaktionsgeschwindigkeit eine wesentliche Rolle spielt (Abb. 2b).

Zusammenfassend können wir sagen:

Es besteht ohne Zweifel ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Plasmaharnsäure und Harnsäureausscheidungsmenge im Speichel. Je höher der Plasmaspiegel desto mehr Harnsäure wird im Sputum ausgeschieden. Die Sekretion erfolgt in der Hauptsache durch die Kombination einer erhöhten Konzentration und einer vermehrten Speichelbildung. Allerdings ist es auch möglich, dass nur stärker konzentriert oder nur vermehrt Speichel sezerniert wird. Die Ausscheidungsfähigkeit und die Reaktionsschnelligkeit des Organismus aber ist individuell verschieden.

HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG IM SPUTUM BEI GESUNDEN UND GICHTPATIENTEN

Nicht-Gichtiker

Nach der Lösung dieses Problems wandten wir uns einem neuen zu. Wie verhalten sich Gesunde und Gichtiker in Bezug auf die Harnsäureausscheidung im Sputum? Sezernieren Gesunde mehr dieser Substanz als die an Gicht-Leidenden? Um diese Frage beantworten zu können, musste die Plasmakonzentration so hoch wie möglich gesteigert werden, um weiter in den Gichtbereich einzudringen und so eine Vergleichsbasis zu schaffen.

Da dies aber mit täglich gleichen Dosen von Nukleinsäure nicht möglich war, musste die Dosierung erhöht werden. Wir entschlossen uns daraufhin mit täglich steigender Dosierung zu arbeiten; und zwar am 1. Tag viermal 1 g NS, am 2. Tag viermal 2 g NS, am 3. Tag viermal 3 g NS, und am 4. Tag viermal 4 g NS. Wir führten den Versuch zunächst mit zwei gesunden Personen durch.

Die Resultate der Untersuchung gehen aus den folgenden Tabellen A₁ und B₁ hervor:

VERSUCHSPERSON A: 24 Jahre

TABELLE A₁

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,25 ml/min.	5,1 mg%	12,56 γ/min.	3,7 mg% G.W.
0,27 ml/min.	7,0 mg%	18,67 γ/min.	7,0 mg% 4 g NS+
0,28 ml/min.	8,0 mg%	22,40 γ/min.	8,8 mg% 8 g NS+
0,27 ml/min.	9,6 mg%	25,91 γ/min.	10,6 mg% 12 g NS+
0,40 ml/min.	6,8 mg%	27,88 γ/min.	9,1 mg% 16 g NS+

VERSUCHSPERSON B: 25 Jahre

TABELLE B₁

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,41 ml/min.	4,1 mg%	16,89 γ/min.	5,4 mg% G.W.
0,39 ml/min.	6,3 mg%	24,57 γ/min.	7,1 mg% 4 g NS+
0,35 ml/min.	10,0 mg%	34,30 γ/min.	10,6 mg% 8 g NS+
0,43 ml/min.	9,0 mg%	38,88 γ/min.	12,3 mg% 12 g NS+
0,36 ml/min.	11,1 mg%	40,00 γ/min.	11,2 mg% 16 g NS+

Die Versuchsserie ergab, dass man den Plasmaspiegel nicht beliebig in die Höhe treiben kann. Trotz steigender Dosierung trat überraschend der im vorhergehenden Kapitel geschilderte Fall auf, dass nach dem dritten Tag der Nukleinsäurezufuhr die Ausscheidungsfähigkeit des Organismus derart gross war, dass der Plasmaspiegel wieder eine fallende Tendenz zeigte (Abb. 3a), während die Harnsäureausscheidungs menge weiterhin stieg (Abb. 3b). Diese Tatsache kann jedoch nur für die Dauer der Versuchsserie akzeptiert werden. Eine Verarbeitung von Nukleinsäure über einen längeren Zeitraum würde wahrscheinlich doch anders

ABBILDUNG 3

Abbildung 3a: HS-Plasmakonzentration nach steigender Dosierung von NS

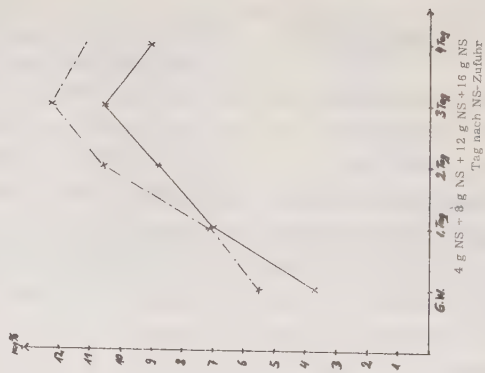
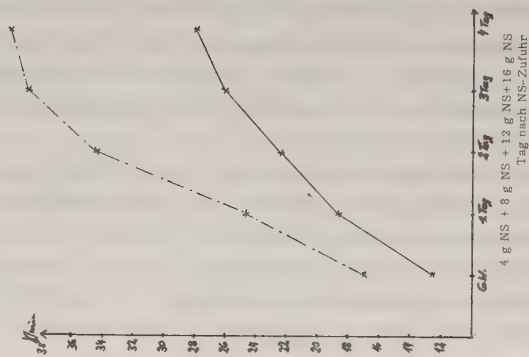


Abbildung 3b: HS-Ausscheidungsmenge nach steigender Dosierung von NS



— Versuchsperson A
 - - - Versuchsperson B

geartete Reaktionen von Seiten des Organismus zeigen. Um die enorme Anpassungsfähigkeit der sezernierenden Drüsen zu demonstrieren, sei in diesem Zusammenhang darauf verwiesen, dass die Ausscheidungsquote gegenüber den Grundwerten bei A um 121 % und bei B um 144 % gestiegen ist. Dies dürfte jedoch noch nicht die Grenze sein.

Wir führten noch eine weitere Serie mit drei Personen durch, um eine breitere Vergleichsbasis zu erhalten. Es handelt sich hier um einen Gesunden und zwei Klinikpatienten, allerdings keine Gichtiker. Da die Menge von 3 g bzw. 4 g Nukleinsäure in Pulverform pro Mahlzeit doch eine erhebliche Belastung darstellte, beschränkten wir uns bei dieser Serie mit der Gabe viermal 1 g NS am ersten Tag und viermal 2 g am zweiten.

Die Untersuchungsergebnisse zeigten folgendes Bild:

VERSUCHSPERSON D: 37 Jahre

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,61 ml/min.	4,3 mg%	25,63 γ/min.	4,4 mg% G. W.
0,94 ml/min.	3,1 mg%	29,36 γ/min.	7,4 mg% 4 g NS+
1,00 ml/min.	3,2 mg%	32,00 γ/min.	9,3 mg% 8 g NS

VERSUCHSPERSON X war in stationärer Behandlung auf Grund einer Leberzirrhose. Alter: 40 Jahre.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,77 ml/min.	3,7 mg%	27,20 γ/min.	5,7 mg%
0,68 ml/min.	5,8 mg%	42,70 γ/min.	7,9 mg% 4 g NS+
0,79 ml/min.	5,7 mg%	47,30 γ/min.	8,5 mg% 8 g NS

VERSUCHSPERSON Y. Es handelt sich um einen 72jährigen Patienten in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand. Diagnose: Pleuritis carcinomatosa, Verdacht auf Alveolarzellcarcinom und Herzinsuffizienz.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,37 ml/min.	4,3 mg%	19,41 γ/min.	4,0 mg% G. W.
0,82 ml/min.	4,0 mg%	32,41 γ/min.	5,7 mg% 4 g NS+
0,37 ml/min.	10,4 mg%	38,82 γ/min.	6,1 mg% 8 g NS

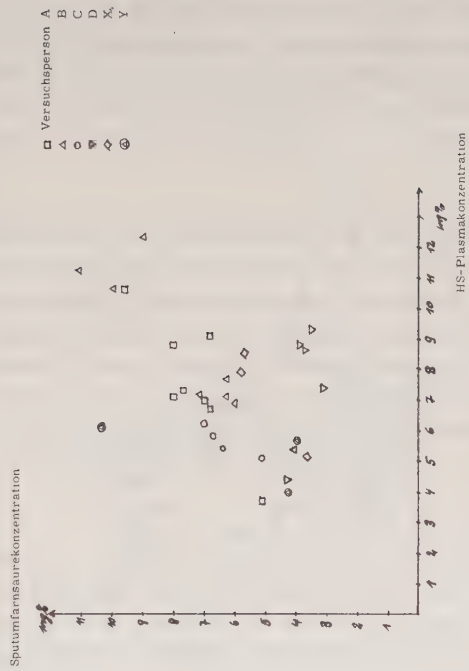
Zur besseren Übersicht soll an dieser Stelle eine Gesamttabelle aufgestellt werden, in der alle ermittelten Ergebnisse der Nichtgichtiker angeführt werden.

TABELLE F

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
VERSUCHSPERSON A: 24 Jahre			
0,25 ml/min.	5,1 mg%	12,56 γ /min.	3,7 mg% G. W.
0,27 ml/min.	7,0 mg%	18,67 γ /min.	7,0 mg% 4 g NS+
0,24 ml/min.	8,0 mg%	19,12 γ /min.	7,1 mg% 4 g NS+
0,27 ml/min.	7,7 mg%	19,69 γ /min.	7,3 mg% 4 g NS+
0,31 ml/min.	6,8 mg%	21,08 γ /min.	6,7 mg% 4 g NS
0,28 ml/min.	8,0 mg%	22,40 γ /min.	8,8 mg% 8 g NS+
0,27 ml/min.	9,6 mg%	25,91 γ /min.	10,6 mg% 12 g NS+
0,40 ml/min.	6,8 mg%	27,88 γ /min.	9,1 mg% 16 g NS
VERSUCHSPERSON B: 25 Jahre			
0,41 ml/min.	4,1 mg%	16,89 γ /min.	5,4 mg% G. W.
0,39 ml/min.	6,3 mg%	24,57 γ /min.	7,1 mg% 4 g NS+
0,36 ml/min.	7,2 mg%	26,28 γ /min.	7,2 mg% 4 g NS+
0,47 ml/min.	6,3 mg%	26,65 γ /min.	7,7 mg% 4 g NS+
0,55 ml/min.	6,0 mg%	32,27 γ /min.	6,9 mg% 4 g NS
0,35 ml/min.	10,0 mg%	34,30 γ /min.	10,6 mg% 8 g NS+
0,43 ml/min.	9,0 mg%	38,88 γ /min.	12,3 mg% 12 g NS+
0,36 ml/min.	11,1 mg%	40,00 γ /min.	11,2 mg% 16 g NS
VERSUCHSPERSON C: 26 Jahre			
0,52 ml/min.	5,1 mg%	25,96 γ /min.	5,1 mg% G. W.
0,61 ml/min.	7,0 mg%	42,36 γ /min.	6,2 mg% 4 g NS+
--	--	--	-- 4 g NS+
0,49 ml/min.	6,7 mg%	32,92 γ /min.	5,7 mg% 4 g NS+
0,55 ml/min.	6,4 mg%	35,36 γ /min.	5,4 mg% 4 g NS
VERSUCHSPERSON D: 37 Jahre			
0,61 ml/min.	4,3 mg%	25,63 γ /min.	4,4 mg% G. W.
0,94 ml/min.	3,1 mg%	29,36 γ /min.	7,4 mg% 4 g NS+
0,90 ml/min.	3,9 mg%	35,12 γ /min.	8,8 mg% 4 g NS+
--	--	--	-- 4 g NS+
0,99 ml/min.	3,7 mg%	36,91 γ /min.	8,6 mg% 4 g NS
1,00 ml/min.	3,5 mg%	35,01 γ /min.	9,3 mg% 8 g NS
VERSUCHSPERSON X: 40 Jahre			
0,77 ml/min.	3,7 mg%	27,20 γ /min.	5,3 mg% G. W.
0,68 ml/min.	5,8 mg%	42,20 γ /min.	7,9 mg% 4 g NS+
0,79 ml/min.	5,7 mg%	47,30 γ /min.	8,5 mg% 8 g NS
VERSUCHSPERSON Y: 72 Jahre			
0,37 ml/min.	4,3 mg%	19,41 γ /min.	4,0 mg% G. W.
0,82 ml/min.	4,0 mg%	32,01 γ /min.	5,7 mg% 4 g NS+
0,37 ml/min.	10,4 mg%	38,82 γ /min.	6,1 mg% 8 g NS

Die graphische Darstellung dieser Tabelle ist aus den Abbildungen 4 und 5 ersichtlich.

ABBILDUNG 4
Nicht-Gichtiker



Die Abbildung stellt das Verhältnis der Plasmaharnsäurekonzentration zur HS-Konzentration des Sputums nach oraler NS-Zufuhr dar. (Werte der Tabelle F entnommen).

ABBILDUNG 5
Nicht-Gichtiker



Die Abbildung zeigt die Abhängigkeit der im Sputum ausgeschiedenen Harnsäure- von der Plasmakonzentration. Die Erhöhung des Plasmaspiegels wurde durch orale Zufuhr von Nukleinsäure erreicht. (Werte der Tabelle F entnommen).

Bei Beurteilung dieser Untersuchungen müssen wir berücksichtigen, dass es sich bei den einzelnen Zahlenwerten um das arithmetische Mittel von drei Zwischenergebnissen handelt. Daher stimmt scheinbar das Produkt aus sezernierter Speichelmenge und Harnsäurekonzentration nicht immer völlig überein.

Die Gichtpatienten

Da wir feststellen konnten, dass die künstliche Erhöhung der Plasmaharnsäure bei Nicht-Gichtikern vermehrte Ausscheidung dieser Substanz im Speichel zur Folge hatte, war es nur eine logische Folgerung, das Verhalten der Gichtkranken im entsprechenden Bereich zu prüfen; zumal heute immer noch, was die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren betrifft, ein heftiger Streit besteht zwischen den Verfechtern der Reabsorptionstheorie und ihren Gegnern, die eine Sekretionsstörung für die Pathogenese der Gicht verantwortlich machen. Das Problem lautet also: Scheidet der Gichtkranke mehr, weniger oder gleichviel Harnsäure im Speichel aus? Um diese Frage zu klären, stellten wir mehrere Versuche mit Gichtpatienten an.

1. FALL :

R.K. : Ein 63jähriger Patient, der seit Jahren an chronischer Gicht leidet und nur durch eine Dauertherapie mit uricosurischen Mitteln vor weiteren Anfällen geschützt werden kann. Der Patient befand sich im Februar 1960 erneut wegen eines Anfalls in stationärer Behandlung. Der Plasmaharnsäurespiegel betrug 9,3 mg%. Die Therapie wurde mit einem neuen Mittel aus den USA (Uridion) durchgeführt. In diesem Stadium stellten wir unsere Untersuchungen an.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,43 ml/min.	3,2 mg%	13,80 γ /min.	9,1 mg%
0,43 ml/min.	4,6 mg%	19,80 γ /min.	7,1 mg% nach 4 Tabl. U.
0,33 ml/min.	4,4 mg%	14,52 γ /min.	6,3 mg% nach 8 Tabl. U.

Bei dem gleichen Patienten setzten wir im Mai 1960 acht Tage lang mit der Dauertherapie aus, bestimmten daraufhin die Harnsäureplasmakonzentration und beobachteten die Ausscheidung der Harnsäure im Speichel während der von neuem fortgesetzten Therapie.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,37 ml/min.	8,1 mg%	29,33 γ /min.	11,2 mg%
0,39 ml/min.	7,7 mg%	30,10 γ /min.	8,7 mg%
0,47 ml/min.	6,5 mg%	30,47 γ /min.	8,4 mg%
0,41 ml/min.	6,8 mg%	27,51 γ /min.	7,1 mg%

2. FALL :

R. A. : Der 47jährige Patient leidet ebenfalls seit Jahren an Gicht und ist Dauerpatient an unserer Klinik. Er ist ein Bruder unseres ersten Patienten, sodass wir einen typischen Fall von familiärer Gicht antreffen. Auch hier setzten wir Ende Mai die Dauertherapie acht Tage lang aus und führten dann unter Fortsetzung der Behandlung unsere Untersuchung durch.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,38 ml/min.	4,9 mg%	18,64 γ /min.	7,6 mg%
0,39 ml/min.	4,9 mg%	18,09 γ /min.	6,9 mg%
0,35 ml/min.	4,7 mg%	16,32 γ /min.	5,7 mg%

3. FALL :

A. M. : 53jähriger Patient, angeblich nie ernstlich krank gewesen, Sportler, lediglich Knochenbrüche. Seit etwa einem Jahr bemerkt er knotenförmige Verdickungen im Bereiche der Fingergelenke beiderseits. Am Morgen des 18. Mai habe er plötzlich heftige Schmerzen in beiden Händen gehabt. Die Hand sei geschwollen, gerötet und druckempfindlich gewesen. Nach einem Tag hätten die Schmerzen etwas nachgelassen, seien jedoch einige Tage später verstärkt aufgetreten. Aufnahme: 22. Mai 1960 in der Medizinischen Klinik I. Die Prüfung der Plasmaharnsäure ergab einen Wert von 7,5 mg%. Leider konnten wir unsere Untersuchungen erst im therapeutischen Stadium beginnen, da der Patient sich nicht in unserer Klinik befand. Er wurde mit Longacid und Probenidid therapiert.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,38 ml/min.	4,9 mg%	18,64 γ /min.	7,6 mg%
0,39 ml/min.	4,9 mg%	18,09 γ /min.	6,9 mg%
0,35 ml/min.	4,7 mg%	16,32 γ /min.	5,7 mg%

4. FALL :

Sch. J. : 77jähriger Patient, der nach eigenen Angaben nie ernstlich krank gewesen ist.

In der Nacht vom 27. zum 28. März 1960 sei er plötzlich mit heftigsten Schmerzen im Bereich der linken Grosszehe aufgewacht, die so stark gewesen wären, dass jede leichte Erschütterung oder das Berühren der Bettdecke äusserst unangenehm empfunden wurde. Erst mehrere Stunden später hätten die Schmerzen etwas nachgelassen. Während des Anfalles habe er stark geschwitzt. Am Morgen habe er eine Schwellung und Druckempfindlichkeit an der grossen Zehe festgestellt.

Lokalbefund : Im Bereich des linken Grosszehengrundgelenkes besteht eine umschriebene starke Rötung, Schwellung und Druckempfindlichkeit. Die Bewegung ist eingeschränkt. Verdachtsdiagnose : Arthritis urica.

In diesem Stadium wurden unsere Untersuchungen durchgeführt. Während der Untersuchung wurde der Patient nicht mit uricosurischen Mitteln behandelt, sondern lediglich mit Colchicin. Später zeigten sich dieselben Symptome im rechten Grosszehbereich.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,28 ml/min.	8,3 mg%	23,24 γ/min.	8,1 mg%
0,25 ml/min.	6,6 mg%	16,50 γ/min.	7,7 mg%
0,23 ml/min.	6,7 mg%	16,01 γ/min.	7,5 mg%

5. FALL :

Z. N. : Alter 60 Jahre.

Anamnestisch ist von Interesse, dass der Patient erstmalig im Jahre 1950 Entzündungen bemerkte, die wechselnd mehrere Gelenke betrafen. Befallen waren vor allen Dingen die Ellbogen -, die kleinen Fuss- und Fingergelenke. Diese anfallsweise aufgetretenen Entzündungserscheinungen traten bei dem Patienten meist während der Nacht auf. Es wurde schon damals die Diagnose Gicht gestellt. Seit dieser Zeit hat er regelmässig solche Gichtanfälle. Medikamentös wurden ihm verschiedene Gichtmittel verordnet.

Am 21. 3. 1960 trat erneut ein typischer Gichtanfall auf; lokalisiert im linken Kniegelenk und den Fussgelenken. Diagnose: Akuter Schub einer chronischen Arthritis urica. In diesem Stadium führten wir die Untersuchung durch.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,48 ml/min.	6,0 mg%	28,5 γ/min.	19,9 mg%

6. FALL :

K. W. : Alter 40 Jahre.

Am 23. 6. 1960 wurde der Patient von der Ambulanz wegen einer chronischen Polyarthritis zur stationären Behandlung überwiesen.

Anamnestisch wäre folgendes zu sagen: Im Februar 1959 hatte der Patient zum ersten Mal Schmerzen im rechten Ellenbogen. Weil man einen Gelenkrheumatismus annahm, wurden mehrere Zähne extrahiert. Die Schmerzen am Ellenbogen klangen relativ rasch ab. Nach einiger Zeit traten sie erneut auf. Er bemerkte auch eine Schleimbeutelvergrösserung. Der Arm wurde für drei Wochen in Gips ruhiggestellt. Ende Oktober 1959 hatte er sich einen Bänderriss am linken Sprunggelenk zugezogen. Es wurde ein Gips angelegt. Vier Tage später trat eine starke schmerzhafte Schwellung am linken Kniegelenk auf. Es wurde damals eine Infektarthritis angenommen und mit Irgapyrin behandelt. Im Februar und April schwellte das rechte Kniegelenk an. Patient klagte über unerträgliche Schmerzen: Behandlung mit Supracillin, Cortison und Rotlicht. Er gibt an, dass alle diese Anfälle heftig auftraten, aber in relativ kurzer Zeit wieder abklangen.

Am 13. 6. 1960 schwellte die linke Grosszehe an, auch im rechten Knie traten wieder Schmerzen auf. Er kam daraufhin in unsere Ambulanz. Da trotz entsprechender Behandlung (Prednison) keine Besserung auftrat, wurde er stationär aufgenommen. Lokalbefund: Linke Grosszehe war geschwollen und gerötet, druckempfindlich, und die Bewegung war stark eingeschränkt. Die linke Grosszehe war deutlich wärmer als die rechte. Weiterhin bestand eine Schwellung und Schmerzhaftigkeit des rechten Kniegelenkes.

Da nach Schilderung des Patienten auch an eine Gicht gedacht werden konnte, wurde der Harnsäurespiegel sofort bestimmt, der mit 8,2 mg% stark erhöht war. Behandlung anschliessend mit 30 mg Diadreson, täglich absteigend bis auf 10 mg. Die Beschwerden besserten sich langsam. In der Nacht vom 30. 6. zum 1. 7. trat ein erneuter schmerzhafter Anfall in der linken Grosszehe auf. Die Zehe war stark geschwollen, gerötet und überaus druckempfindlich. Eine sofortige Kontrolle des Harnsäurespiegels ergab 9,9 mg%. Anschliessend wurde unsere Untersuchung durchgeführt.

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
0,19 ml/min.	6,8 mg%	12,47 γ/min.	10,0 mg%

Einer besseren Übersicht wegen sollen die Untersuchungsergebnisse der Gichtpatienten in der folgenden Tabelle G zusammengefasst werden:

TABELLE G

V/min.	HS-Speichelkonz.	HS-Menge/min.	Plasmakonz.
R. K. : 63 Jahre, Febr. 1960			
0,43 ml/min.	3,2 mg%	13,80 γ/min.	9,1 mg%
0,43 ml/min.	4,6 mg%	19,80 γ/min.	7,1 mg%
0,33 ml/min.	4,4 mg%	14,52 γ/min.	6,3 mg%
R. K. : Mai 1960			
0,37 ml/min.	8,1 mg%	29,33 γ/min.	11,2 mg%
0,39 ml/min.	7,7 mg%	30,10 γ/min.	8,7 mg%
0,47 ml/min.	6,5 mg%	30,47 γ/min.	8,4 mg%
R. A. : 74 Jahre			
0,38 ml/min.	4,9 mg%	18,64 γ/min.	7,6 mg%
0,39 ml/min.	4,9 mg%	18,09 γ/min.	6,9 mg%
0,35 ml/min.	4,7 mg%	16,32 γ/min.	5,7 mg%
A. M. : 53 Jahre			
0,24 ml/min.	7,7 mg%	17,80 γ/min.	6,4 mg%
0,28 ml/min.	7,7 mg%	21,42 γ/min.	6,2 mg%
0,43 ml/min.	5,0 mg%	21,30 γ/min.	5,6 mg%
0,33 ml/min.	4,8 mg%	15,75 γ/min.	5,4 mg%
Sch. J. : 77 Jahre			
0,28 ml/min.	8,3 mg%	23,24 γ/min.	8,1 mg%
0,25 ml/min.	6,6 mg%	16,50 γ/min.	7,7 mg%
0,30 ml/min.	6,7 mg%	16,01 γ/min.	7,5 mg%
Z. N. : 60 Jahre			
0,48 ml/min.	6,0 mg%	28,50 γ/min.	15,9 mg%
K. W. : 40 Jahre			
0,19 ml/min.	6,8 mg%	12,47 γ/min.	10,0 mg%

- Die Abb. 6 zeigt die Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle G. Die Abzisse bildet jeweils der Plasmaspiegel, die Ordinate einmal die Harnsäurekonzentration im Sputum, das andere Mal die Harnsäureausscheidung pro Minute.

Die Abb. 7 zeigt das Verhalten der Plasmaharnsäure in Bezug auf die Harnsäurekonzentration im Sputum bei Nicht-Gichtikern und Gichtpatienten, während die Abb. 8 das Verhältnis zwischen Plasmaharnsäure und Harnsäureausscheidungs-menge bei beiden Untersuchungsgruppen darstellt. Die Werte wurden den Tabellen F und G entnommen. -

Im Anschluss an unsere Untersuchungen müssen wir uns leider mit einer unangenehmen, aber nicht zu vermeidenden Tatsache beschäftigen. Worauf sind die Unterschiede in der Harnsäureausscheidungs-menge bei den einzelnen untersuchten Speichelportionen zurückzuführen? Zweifellos liegt die Ursache in der Natur der Speichergewinnung. Ist diese doch letztlich von der Mitarbeit und der Bereitwilligkeit des zu Untersuchenden abhängig. Schon geringfügige verschluckte Mengen an Untersuchungsmaterial ergeben grosse Differenzen. Nehmen wir einmal an, ein Patient habe während der Sammelzeit 0,3 ccm Speichel untergeschluckt, die Harnsäurekonzentration des Sputums betrage 8,2 mg%, so ergibt das eine Differenz von 2,46 γ /min, in der Ausscheidungs-menge. Wir brauchen nicht einmal anzunehmen, dass es sich um eine absichtliche Irreführung handelt. Während einer Sammelzeit von 45 Minuten trocknet der Mund und Pharynx sehr stark aus, und in einem unbedachten Augenblick wird der Schluckreflex ausgelöst. In anderen Fällen werden die Speicheldrüsen massiert in der Absicht, möglichst schnell mit der "elenden Spuckerei" fertig zu werden oder es besonders gut zu machen und möglichst viel Speichel zu sammeln. Auch technische Fehler sind nicht immer völlig ausgeschlossen.

Die Schwankungsbreite beträgt durchschnittlich 12 %. Einer der Untersuchten zeigt die maximale Abweichungstendenz mit 33 %. Da wir aber immer mit jeweils drei Speichelportionen gearbeitet haben, ist die Breite durch drei zu dividieren, sodass bei unseren Ergebnissen eine durchschnittliche Fehlerquelle von 4 % besteht. Sogar bei der Versuchsperson mit der maximalen Abweichung beträgt die Differenz dann nur noch 11 %.

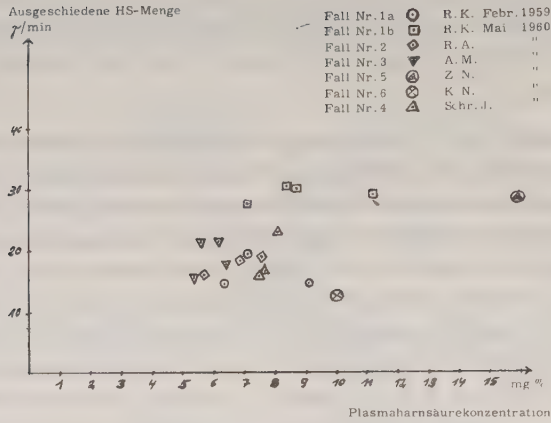
Kritische Betrachtung der Untersuchungsergebnisse an Hand der Abbildungen 7 und 8

1) Bei Beurteilung der Abb. 7, die die Sputumkonzentration der Harnsäure in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel zeigt, können wir keinen Unterschied zwischen Gichtikern und Nicht-Gichtikern feststellen. In allen Bereichen treffen wir bei Gichtkranken die gleichen Sputumkonzentrationen an, wie sie auch bei unseren nicht an Gicht leidenden Versuchspersonen gefunden wurde.

Auf Grund dieser Tatsachen müssen wir den Schluss ziehen, dass die Konzentrationsfähigkeit der Speicheldrüsen bei Gichtikern nicht gelitten hat, sondern er-

ABBILDUNG 6

Gichtkranke



Die Abbildung zeigt die HS-Ausscheidungsmenge im Sputum in bezug auf die jeweilige Plasmakonzentration. Mit einer Ausnahme (Fall Nr. 4) sind alle anderen Untersuchungen während der Therapie mit uricosurischen Medikamenten durchgeführt worden. (Werte aus Tabelle G).

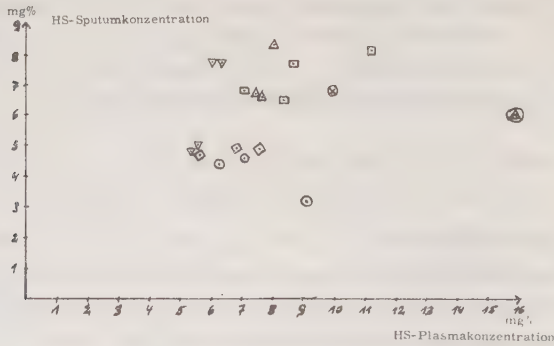


ABBILDUNG 7

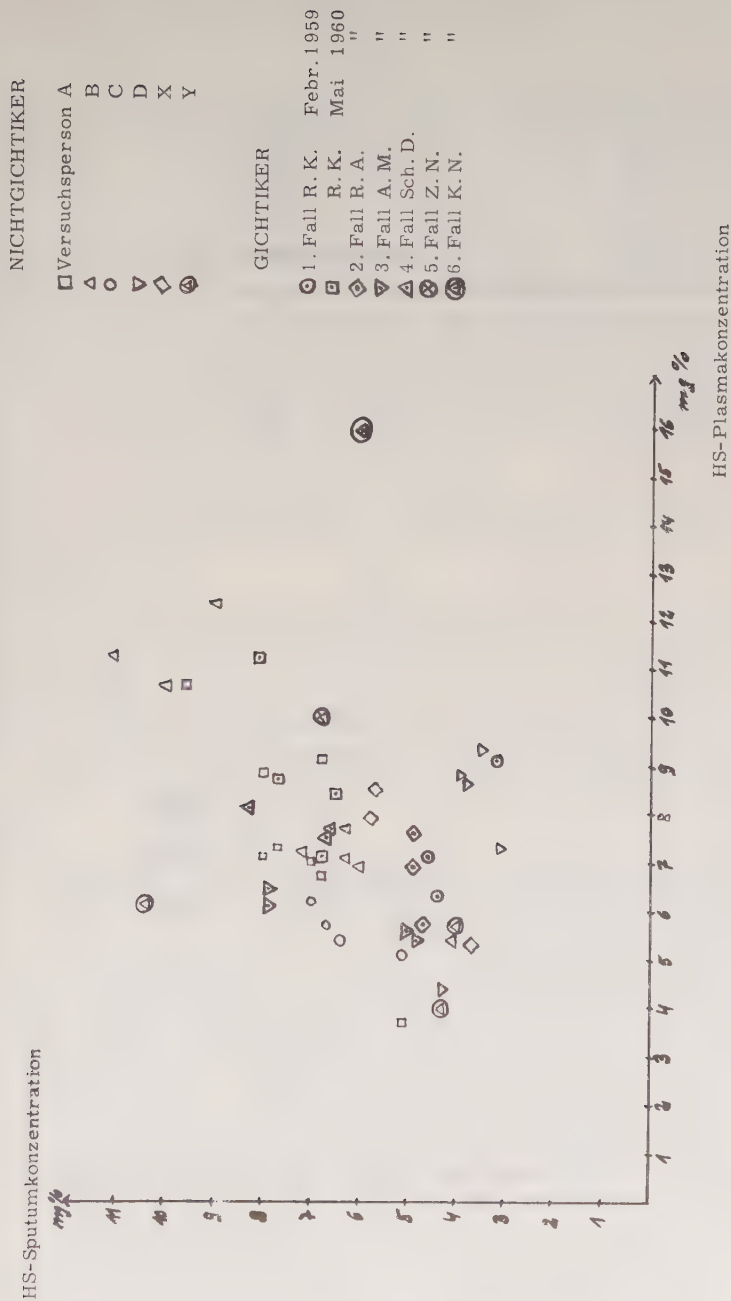


ABBILDUNG 8



halten geblieben ist. Damit entfällt die schwächere Leistung der konzentrierenden Elemente in den Speicheldrüsen als Ursache der Gicht, wenn man diese Krankheit auf eine geringere Ausscheidung der Harnsäure bei erhöhtem Plasmaspiegel gegenüber Nicht-Gichtikern zurückführt.

2) Die zweite Frage, die wir beantworten müssen, lautet: können wir einen Unterschied in der durch den Speichel pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Harnsäuremenge feststellen? Zur Klärung dieses Problems wenden wir uns dem Studium der Abb. 8 zu.

Das optische Bild demonstriert die grössere Anzahl der von den Gichtikern gelieferten Punkte im unteren Drittel der Abbildung, während die markierte Ausscheidungs menge der Normalpersonen in weitaus grössere Zahl im mittleren und oberen Drittel festzustellen ist. Im letztgenannten Drittel dagegen finden wir kein einziges Mal die Harnsäureausscheidungs menge eines Gichtikers. Bei unserer Betrachtung lassen wir allerdings die Punkte ausser Acht, die jenseits einer Plasmakonzentration von 5,5 mg% liegen, da wir uns hier ausserhalb des Gichtbereiches befinden, den manche Autoren bis zu 6 mg% ausgedehnt wissen wollen. Aber selbst in diesem Falle bleibt das Obengesagte gültig.

Aus dem optischen Eindruck können wir schliessen, dass die Gichtiker, was die Ausscheidungs menge der Harnsäure im Speichel betrifft, sich an der unteren Grenze der Norm bewegen.

3) Dringen wir etwas tiefer in die dargebotenen Verhältnisse, so stellen wir fest, dass fast nur die Harnsäureausscheidungs menge einer einzigen Versuchsperson (A) im Bereich der Gichtiker anzutreffen ist. Von A erfahren wir in der Anamnese, dass er aus einer Gichtfamilie stammt (Grossvater und zwei Onkel). Diese Tatsache könnte uns dazu verleiten, ihn als zur Gicht prädestiniert zu betrachten, und die verhältnismässig geringe Harnsäureausscheidung auf diesen Umstand zurückzuführen.

Wir können die Angelegenheit aber noch von einer anderen Seite aus betrachten. A besitzt die am weitaus niedrigste Harnsäureplasmakonzentration von allen Nicht-Gichtikern in der Untersuchungsreihe. Bekanntlich wird stärkere Beanspruchung vom menschlichen Körper mit einer bis zu einem bestimmten Grad gesteigerten Leistungsfähigkeit des betreffenden Organs beantwortet. Allerdings handelt es sich um eine stufenweise und keine plötzliche Anpassung. So können wir annehmen, dass die Speicheldrüsen von A, die von Natur aus durch die geringere Plasmakonzentration weniger beansprucht werden und damit im gewissen Sinne inaktiver gegen das vermehrte Angebot an Harnsäure sind, durch die plötzliche Steigerung eine längere Anpassungszeit an die künstlich geschaffenen Bedingungen benötigen. Sie besitzen zwangsläufig nicht die Fähigkeit in dem Masse Harnsäure auszuscheiden wie der Organismus, der Tag für Tag durch einen höheren Blutspiegel gezwungen ist mehr auszuscheiden, um die Konzentration möglichst konstant zu erhalten.

Ein anderer wesentlicher Punkt wird im folgenden Kapitel behandelt.

Den Patienten Z. N., der 28,50 γ /min. an Harnsäure ausgeschieden hat, können wir bei diesen Überlegungen ausschliessen; denn wohl jeder unserer Vergleichspersonen (Nicht-Gichtiker) hätte bei einer derart hohen und seltenen Plasmakonzentration von 15,9 mg% weitaus mehr Harnsäure im Speichel sezerniert.

4) Ein äusserst wichtiger Faktor muss bei unseren Erörterungen noch in die Waagschale geworfen werden. Wir müssen berücksichtigen, dass die Nicht-Gichtiker durch die orale Zufuhr von Nukleinsäure und der dadurch bedingten Konzentrationserhöhung der Harnsäure im Plasma sich sozusagen auf einem "aufsteigenden Ast" befunden haben; d. h. dass der Organismus erst nach einer gewissen Umstimmungszeit den Reiz der erhöhten Plasmaharnsäure durch gesteigerte Ausscheidung beantworten kann. Diese Reaktionszeit ist individuell verschieden. Wir konnten durch unsere Untersuchungen zeigen, dass der Organismus aller Versuchspersonen trotz gleichbleibender oder steigender Dosierung von Nukleinsäure nach drei Tagen in der Lage war, mit dem Überangebot an Harnsäure fertig zu werden. Der Plasmaspiegel sank, die Ausscheidungsmenge im Sputum jedoch stieg weiter an (siehe Abb. 2 und 3).

Auf Grund dieser Tatsachen dürfen wir annehmen, dass alle Nicht-Gichtiker bei längerem Verweilen auf einem erhöhten Plasmaspiegel und dem anschliessenden Konzentrationsabfall noch mehr Harnsäure im Speichel ausgeschieden hätten, als es die Abb. 8 zeigt, sodass wahrscheinlich der Unterschied zwischen Nicht-Gichtikern und Gichtkranken viel grösser gewesen wäre. In diesem Falle wäre die Anpassungszeit weggefallen, und die Ausscheidungsfähigkeit des menschlichen Organismus in Bezug auf die körperfremde Substanz voll entfaltet gewesen. Den zuletzt geschilderten Zustand trafen wir bei den Untersuchungen an unseren Gichtpatienten an. Diese befinden sich nach Einsetzung der Therapie im Gegensatz zu unseren Vergleichspersonen sozusagen auf dem "absteigenden Ast". Von entscheidender Bedeutung wäre die Grenze der Ausscheidungsfähigkeit bei Gichtkranken und Nicht-Gichtikern festzulegen. Dies dürfte allerdings mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden sein. Einerseits könnte die Grenzbestimmung für Gesunde durch die dauernde Belastung sehr gefährlich sein, andererseits dürften grosse individuelle Schwankungsbreiten auftreten.

5) Der wesentliche Punkt in unseren Überlegungen stellt ohne Zweifel das Alter aller Untersuchten dar. Die Versuchspersonen A, B und C präsentieren die jüngere Generation (bis zu 26 Jahren). Die Gichtpatienten gehören jedoch durchweg der älteren Generation an (ab 40 Jahre). Lediglich C, X und Y stehen etwa im gleichen Alter wie die Gichtiker. Betrachten wir hier das Verhältnis der Harnsäureausscheidung im Sputum, so geht aus Abb. 8 ganz klar hervor, dass diese Nicht-Gichtiker weitaus mehr Harnsäure ausgeschieden haben als die an Gicht Leidenden; selbst dann noch, wenn wir annehmen, dass die ausgeschiedene Harnsäuremenge von R. K. im Mai 1960 den wahren Verhältnissen entspricht. Da die Gicht eine Erkrankung der älteren Generation darstellt und selten vor dem 35. Lebensjahr (Zöllner 19a) manifest wird, ist die Feststellung dieser Tatsache der wesentlichste Faktor bei der kritischen Betrachtung unserer Ergebnisse.

Nach all diesen Überlegungen, in denen die verschiedenen Seiten beleuchtet wurden, kommen wir zu dem berechtigten Schluss: Die von Gichtpatienten ausgeschiedenen Harnsäuremengen im Sputum bewegen sich zumindest an der Grenze der Norm. Eine grössere Wahrscheinlichkeit spricht jedoch dafür, dass sie bei gleichem Plasmaspiegel weniger sezernieren als die Normalpersonen. Es besteht sehr wahrscheinlich eine Sekretionsschwäche, wobei die Konzentrationsfähigkeit voll erhalten ist. Das Ausmass dieser Schwäche ist aus den Abbildungen und Tabellen nicht deutlich erkennbar. Die Bedeutung dieses Ausscheidungsdefizits von nur wenigen Gamma-Einheiten pro Minute wird erst dann völlig klar, wenn man berücksichtigt, dass der Uratgehalt des Körpers einer 70 kg schweren normalen Person bei einer Plasmaharnsäure von 5 mg% schätzungsweise 900 mg beträgt (Zöllner 19a). Im Laufe von Jahren wird die Uratquote durch die dauernd negative Bilanz schliesslich so gross, dass die Urate an Prädelektionsstellen abgelagert werden und die typischen Gichttophi bilden.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Sekretion gelangt die Plasmaharnsäure in den Speichel. Die im Sputum ausgeschiedene Harnsäuremenge hängt von der Höhe des Plasmaspiegels ab. Je höher die Plasmakonzentration, umso grösser ist die sezernierte Menge. Der Organismus bewältigt diese Aufgabe in der Hauptsache durch die Kombination einer vermehrten Speichelsekretion bei konstanter Konzentration oder umgekehrt. Bei Gichtikern ist die Konzentrationsfähigkeit voll erhalten. Es besteht sehr wahrscheinlich eine Sekretionsschwäche im Sputum für Harnsäure. Ob diese Schwäche durch die dauernd negative Bilanz und der dadurch bedingten Retention der Harnsäure in Form von Uraten eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Gicht spielt oder lediglich eine der vielen Ursachen in einem komplexen Geschehen darstellt, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Fast sicher ist, dass eine Sekretionsschwäche besteht, und es liegt durchaus im Bereiche der Möglichkeit, dass durch die negative Bilanz eine Kumulation von Uraten im menschlichen Organismus stattfindet, und so die Krankheit manifest wird.

Um ein abschliessendes Urteil fällen zu können, müsste diese Untersuchung in einem weitaus grösseren Rahmen durchgeführt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Block, W.D. und Geib, N.C. :
J. Biol. 168, 747 (1947)
- 2) Brøchner-Mortensen: Acta med. Scand. Suppl. 84 (1937)
- 3) Brugsch, H. :
Persönliche Mitteilung
- 4) Drube, C.H. und Reinwein, H. :
Zur Klinik der Gicht, "der vergessenen Krankheit".
Med. Klin. 54, 631 (1959)
- 5) Folin, O. : J. Biol. Chem. 101, 111 (1939)
- 6) Hauge, M. and Harvarld, B. :
Herelity in gout and hyperuricaemia, Acta med. scand.
152, 247 (1959)
- 7) Kalckar, H. M. :
Differential spectrophotometry of purine compounds by
means of specific enzymes.
J. Biol. Chem. 167, 429 (1947)
- 8) Lous, P. and Sylvest, O. :
A comparison of three methods utilizing different
principles for the determination of uric acid.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 6, 40 (1954)
- 9) Praetorius, E. :
Die spektrophotometrische Bestimmung der Harnsäure
durch Spaltung mit Uricase.
- 10) Praetorius, E. and Poulsen, H. :
Enzymatic determination of uric acid with detailed
directions.
Scand. J. clin. Lab. Med. 35, 865 (1950)
- 11) Sandberg, A., Cartwright, G.E. and Wintrobe, M. M. :
Studies on leukamia I. Uric acid excretion,
Blood 11, 154 (1956)
- 12) Smyth, C. J. :
Hereditary factors in gout.
A. M. A. Arch. intern. Med.
- 13) Smyth, C. J., Cottermann, C. W. and Freyberg, R. H. :
The genetics of gout and hyperuricemia - an analysis
of 19 families.
J. clin. Invest. 27, 794 (1948)
- 14) Sørensen, L. B. :
The pathology of gout.
Metabolism 6, 230 (1957)

- 15) Talbott, J. H. : Serum urate in relatives of gouty patients.
J. clin. Invest. 19, 645 (1940)
- 16) Thannhauser, S. J. : Über die Pathogenese der Gicht.
Dtsch. med. Wschr. 81, 492 (1956)
- 17) Wilson, D., Collins, D. H. and Mason, R. M. :
Gout: discussion.
Proc. roy. Soc. Med. 44, 285 (1951)
- 18) Zachau-Christiansen, B. :
The variations in serum uric acid during 24 hours and
from day to day.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 9, 244 (1957)
- 19) Zöllner, N. : Ergebnisse der Inn. Med. und Kinderheilkunde, Bd. 14
331 (1960)
- 19a) Zöllner, N. : Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoff-
wechselkrankheiten 550 (1957)
Georg Thieme Verlag Stuttgart

Herrn Professor Dr. W. SEITZ danke ich für die Möglichkeit an der Poliklinik der Universität München die für die vorliegende Arbeit benötigten Experimente durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. N. ZÖLLNER für die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite, tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Erwin Josef Bonner, wurde am 19. Februar 1936 in Hülzweiler/Saar geboren, als Sohn der Eheleute Heinrich Bonner und Alwine, geb. Bernard. Von 1942 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Hülzweiler. Nach bestandener Aufnahmeprüfung absolvierte ich von 1946 bis 1955 das Gymnasium in Saarlouis und legte am 28. 6. 1955 die Reifeprüfung mit Erfolg ab. Daraufhin entschloss ich mich zum Studium der Medizin.

Vom Wintersemester 1955/56 bis zum Sommersemester 1956 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Saarbrücken. Das Medizinstudium setzte ich im Wintersemester 1956/57 an der Universität München fort und beendete die Vorklinik mit bestandener ärztlicher Vorprüfung am 22. 7. 1958.

Vom Wintersemester 1958/59 bis zum Sommersemester 1961 absolvierte ich mein klinisches Studium an der gleichen Universität. Im Herbst 1961 meldete ich mich zum Medizinischen Staatsexamen, das ich im Jahre 1962 mit Erfolg abschloss.

